



PCT

Book Available Copy
WORLD ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:	WO 92/01513
B01L 3/00, 7/00, B29C 51/10 C12Q 1/68	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	6. Februar 1992 (06.02.92)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00082

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1991 (29.01.91)

(30) Prioritätsdaten:
P 40 22 792.8 18. Juli 1990 (18.07.90) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten ausser US*): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstraße 110, D-3400 Göttingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): EIGEN, Manfred [DE/DE]; Dehio-Weg 14, D-3400 Göttingen (DE). SIMM, Wolfgang [DE/DE]; Bahnhofstraße 3a, D-3405 Rosdorf 1 (DE).

(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Augustenstraße 7, D-7000 Stuttgart 1 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

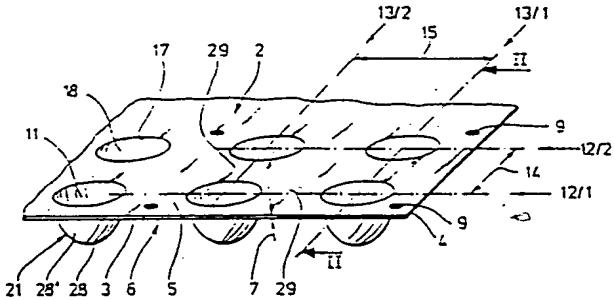
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PLATE WITH AT LEAST ONE WELL FOR HOLDING CHEMICAL AND/OR BIOCHEMICAL AND/OR MICROBIOLOGICAL SUBSTANCES, AND A PROCESS FOR MANUFACTURING THE PLATE

(54) Bezeichnung: PLATTE MIT ZUMINDEST EINER MULDE ZUR AUFNAHME VON CHEMISCHEN UND/ODER BIOCHEMISCHEN UND/ODER MIKROBIOLOGISCHEN SUBSTANZEN UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER PLATTE

(57) Abstract

Disclosed is a plate (2) with at least one well (11) designed to hold chemical and/or biochemical and/or microbiological substances. The well has an interior space delimited by its inside surface, plus a wall. The outside surface (28), remote from the inside surface, of the wall includes a heat-exchange surface (28') at least part of which can be brought into thermal contact with a temperature-equilibrating agent. The plate (2) is characterized in that the at least one well (11) has a heat-transmission coefficient which is greater than $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$. The heat-transmission coefficient is given by the formula: $(A \cdot \lambda)/(V \cdot x)$, in which A is the area of the heat-exchange surface (28'), λ is the thermal conductivity of the wall material, V is the internal volume of the well (11) and x is the wall thickness, taken as the distance between the heat-exchange surface (28') and the inside surface of the well. W represents the heat-transmission coefficient.



(57) Zusammenfassung

Eine Platte (2) umfaßt zumindest eine Mulde (11) zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemicalen und/oder mikrobiologischen Substanzen. Die Mulde (11) weist dabei einen von ihrer Innenfläche begrenzten Innenraum sowie eine Wand auf, deren von der Innenfläche abgelegene Außenseite (28) eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche (28') umfaßt. Die Platte (2) ist dadurch gekennzeichnet, daß die zumindest eine Mulde (11) einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$ ist. Für den Wärmedurchtrittswert gilt die formelmäßige Beziehung $(A \cdot \lambda)/(V \cdot x)$. In der Formel bedeutet A die Größe der Wärmeaustauschfläche (28'), λ die Wärmeleitfähigkeit des die Wand bildenden Materials, V das Volumen des Innenraumes der Mulde (11), x die Wandstärke der Wand, gemessen als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche (28') und der Innenfläche, und W den Wärmedurchtrittswert.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	CN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Es ist noch nicht bekannt, für welche Staaten der früheren Sowjetunion eine Benennung der Sowjetunion gilt.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9100082
SA 43817

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 31/05/91.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0408280	16-01-91	Keine		
EP-A- 0318255	31-05-89	US-A- 4902624 EP-A- 0318256 JP-A- 1266858 JP-A- 1168270	20-02-90 31-05-89 24-10-89 03-07-89	
WO-A- 8909437	05-10-89	AU-A- 3410989 EP-A- 0400087 G8-A- 2233476	16-10-89 05-12-90 09-01-91	
US-A- 3356462		Keine		
US-A- 3582285	01-06-71	Keine		
EP-A- 0058428	25-08-82	JP-B- 1007342 JP-C- 1521767 JP-A- 57136163 JP-C- 1507123 JP-A- 57174084 JP-B- 63058555 CA-A- 1192839 US-A- 4743544	08-02-89 12-10-89 23-08-82 13-07-89 26-10-82 16-11-88 03-09-85 10-05-88	
WO-A- 9005023	17-05-90	DE-U- 8813773		05-01-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 91/00082

I. KLASSEFAKTION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.CI ⁵ B 01 L 3/00, B 01 L 7/00, B 29 C 51/10, C 12 Q 1/68		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.CI. ⁵	B 01 L, G 01 N 21/00, B 01 J	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,Y	EP, A, 0408280 (TECHNE LTD) 16. Januar 1991 siehe das ganze Dokument	1-4
P,A	---	5,25
Y	EP, A 0318255 (EASTMAN KODAK CO.) 31. Mai 1989 siehe Spalte 3, Zeile 11 - Spalte 4, Zeile 1	1-4
A	WO, A, 8909437 (P.D. DEAN et al.) 5. Oktober 1989 siehe Seite 7, Zeile 22 - Seite 10, Zeile 5	1,2,5-10, 16,17
A	US, A, 3356462 (N.M. COOKE) 5. Dezember 1967	1,2,5-17,22 . /.
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
21. April 1991	<i>21. JUN 1991</i>	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevoormächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	<i>F. LIEBER T. TATZLAH</i>	

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	siehe Spalte 2, Zeilen 16-20, Zeile 61 - Spalte 3, Zeile 45; Spalte 4, Zeilen 30-46 ---	
A	US, A, 3582285 (D.A. HAMILTON) 1. Juni 1971 siehe Spalte 9, Zeilen 25-45; Spalte 10, Zeilen 20-31 ---	1,18-22
A	EP, A, 0058428 (EISAI CO. LTD.) 25. August 1982 siehe Seite 6, Zeilen 6-25; Seite 8, Zeile 25 - Seite 10, Zeile 10; Seite 11, Zeilen 14-18 ---	1,2,8-12, 16,17
A	WO, A, 9005023 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT) 17. Mai 1990 -----	

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9100082

SA 43817

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
 The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 31/05/91
 The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0408280	16-01-91	None		
EP-A- 0318255	31-05-89	US-A- 4902624 EP-A- 0318256 JP-A- 1266858 JP-A- 1168270	20-02-90 31-05-89 24-10-89 03-07-89	
WO-A- 8909437	05-10-89	AU-A- 3410989 EP-A- 0400087 GB-A- 2233476	16-10-89 05-12-90 09-01-91	
US-A- 3356462		None		
US-A- 3582285	01-06-71	None		
EP-A- 0058428	25-08-82	JP-B- 1007342 JP-C- 1521767 JP-A- 57136163 JP-C- 1507123 JP-A- 57174084 JP-B- 63058555 CA-A- 1192839 US-A- 4743544	08-02-89 12-10-89 23-08-82 13-07-89 26-10-82 16-11-88 03-09-85 10-05-88	
WO-A- 9005023	17-05-90	DE-U- 8813773	05-01-89	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/DE 91/00082

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁵ B 01 L 3/00, B 01 L 7/00, B 29 C 51/10, C 12 Q 1/68

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	B 01 L, G 01 N 21/00, B 01 J
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P, Y	EP, A, 0408280 (TECHNE LTD) 16 January 1991 see the whole document	1-4
P, A	---	5, 25
Y	EP, A, 0318255 (EASTMAN KODAK CO.) 31 May 1989 see column 3, line 11 -column 4, line 1	1-4
A	WO, A, 8909437 (P. D. DEAN et al.) 5 October 1989 see page 7, line 22 - page 10, line 5	1, 2, 5-10, 16 17
A	US, A, 3356462 (N. M. COOKE) 5 December 1967 see column 2, lines 16-20, line 61 - column 3, line 45; column 4, lines 30-46	1, 2, 5-17, 22
A	US, A, 3582285 (D. A. HAMILTON) 1 June 1971 see column 9, lines 25-45; column 10, lines 20-31	1, 18-22
	---	. / .

* Special categories of cited documents: 10

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

21 April 1991 (21.04.91)

Date of Mailing of this International Search Report

8 June 1991 (08.06.91)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	EP, A, 0058428 (EISAI CO. LTD) 25 August 1982 see page 6, lines 6-25; page 8, line 25 - <u>page 10, line 10; page 11, lines 14-18</u>	1,2,8-12 16,17
A	WO, A, 9005023 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT) 17 May 1990	-----

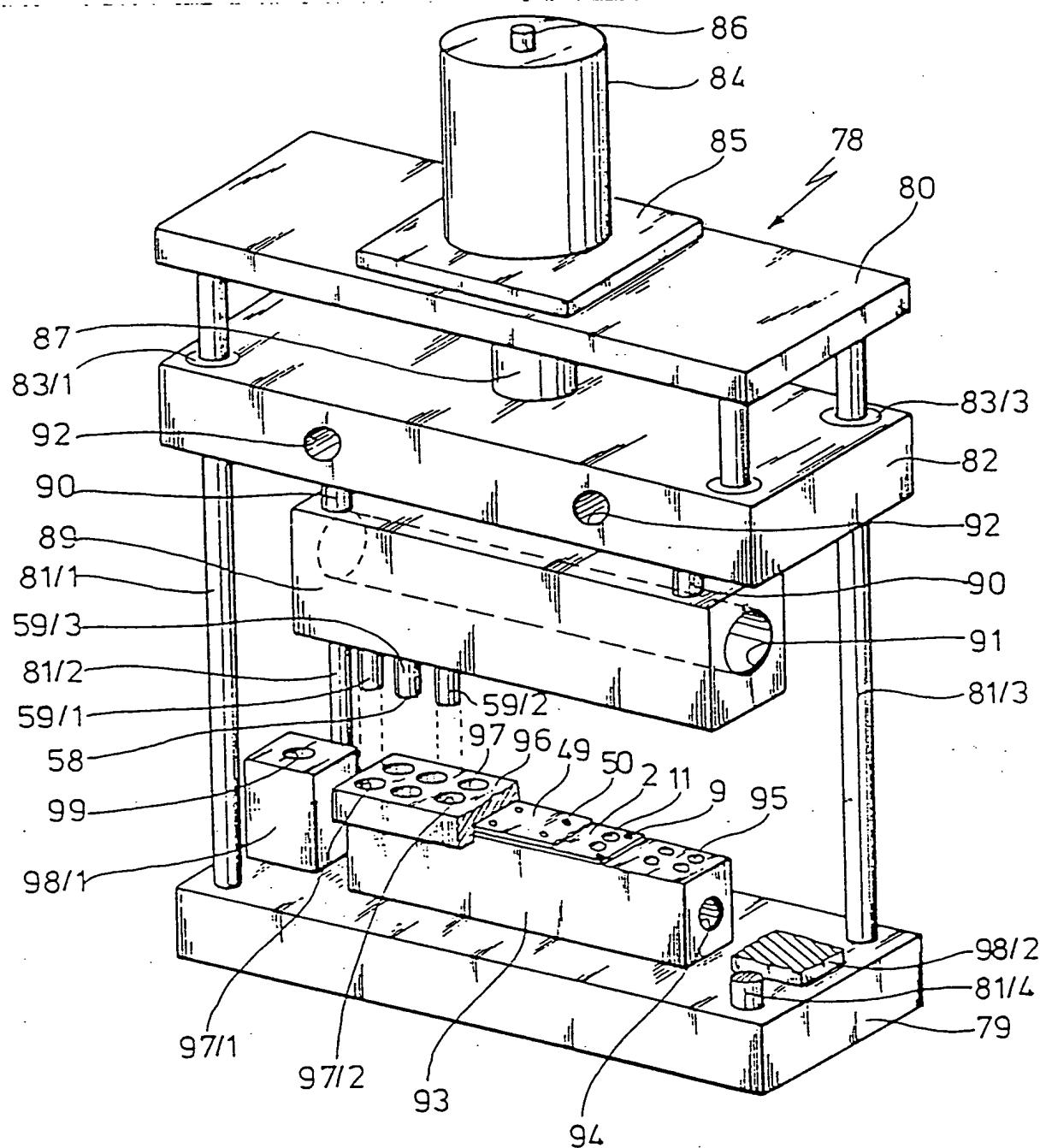


Fig. 9

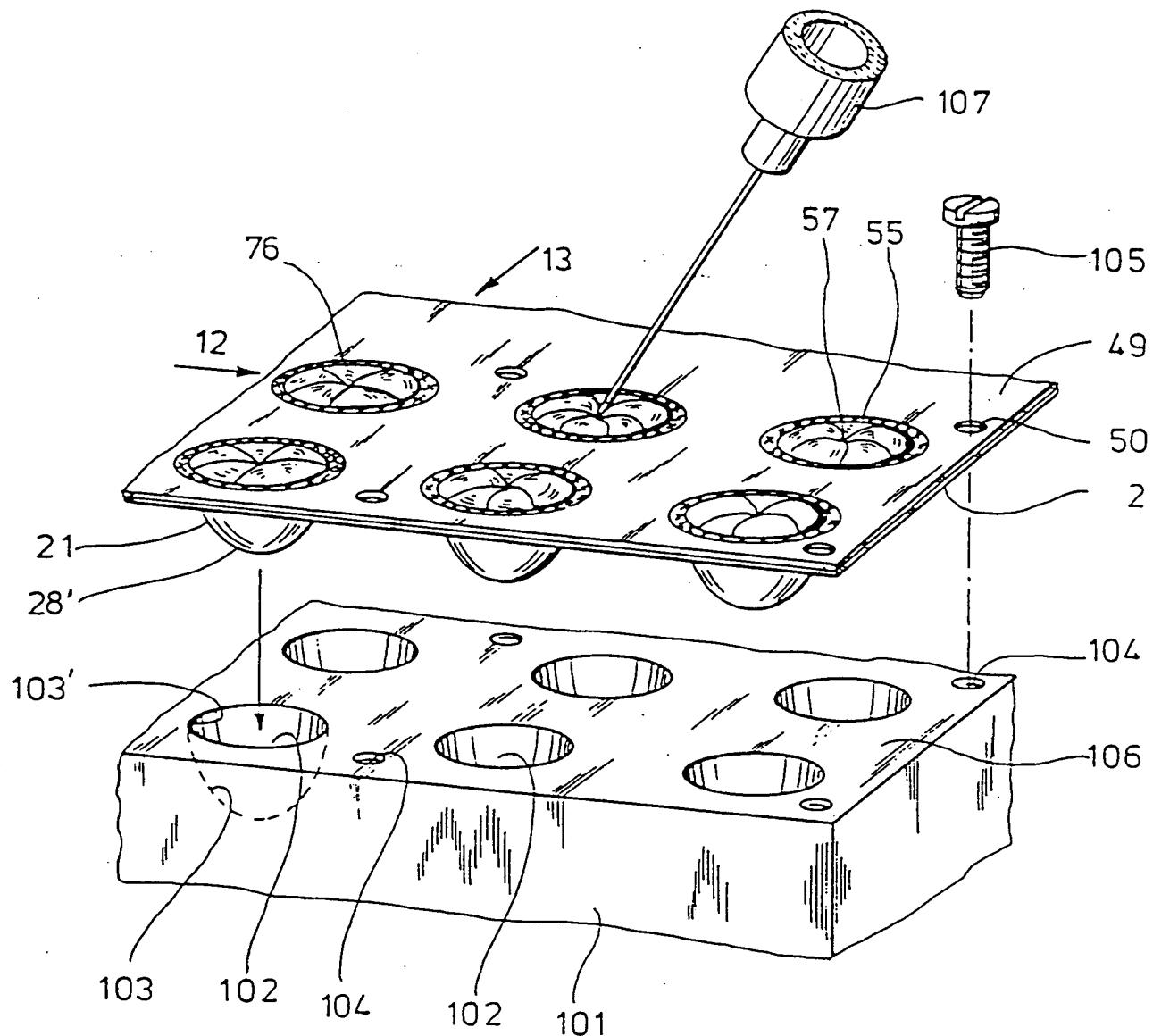


Fig.10

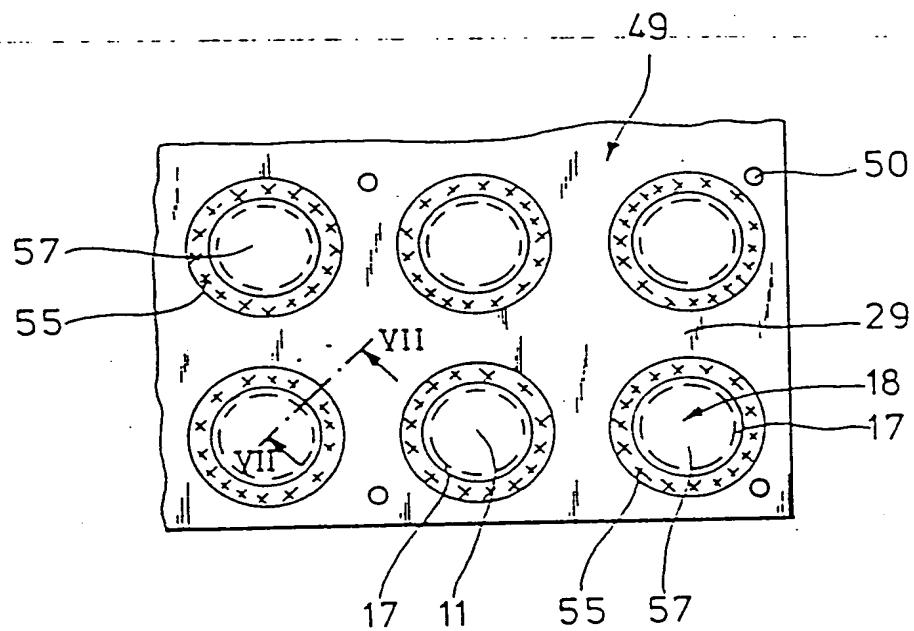


Fig. 5

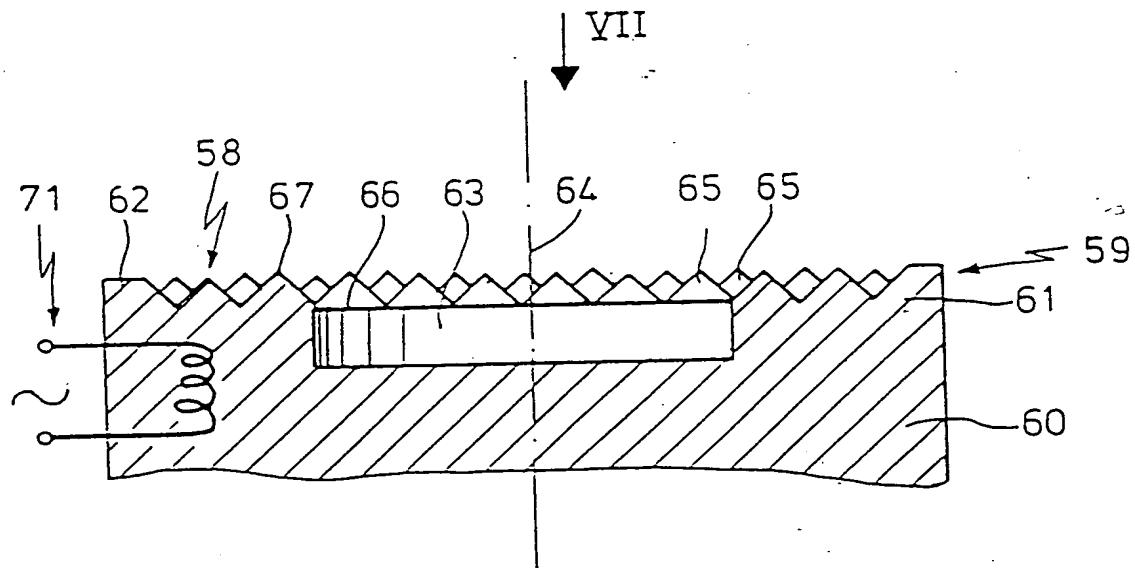


Fig. 6

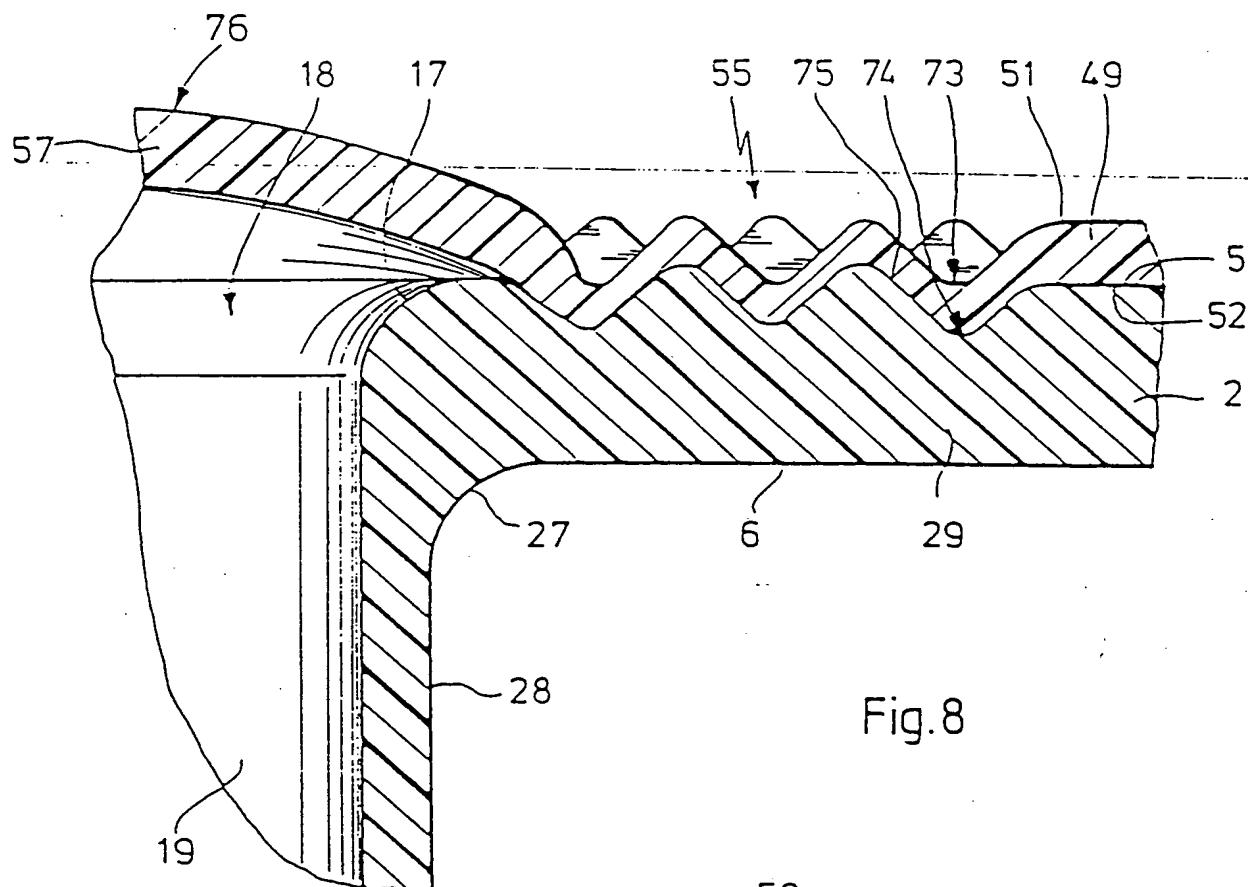


Fig. 8

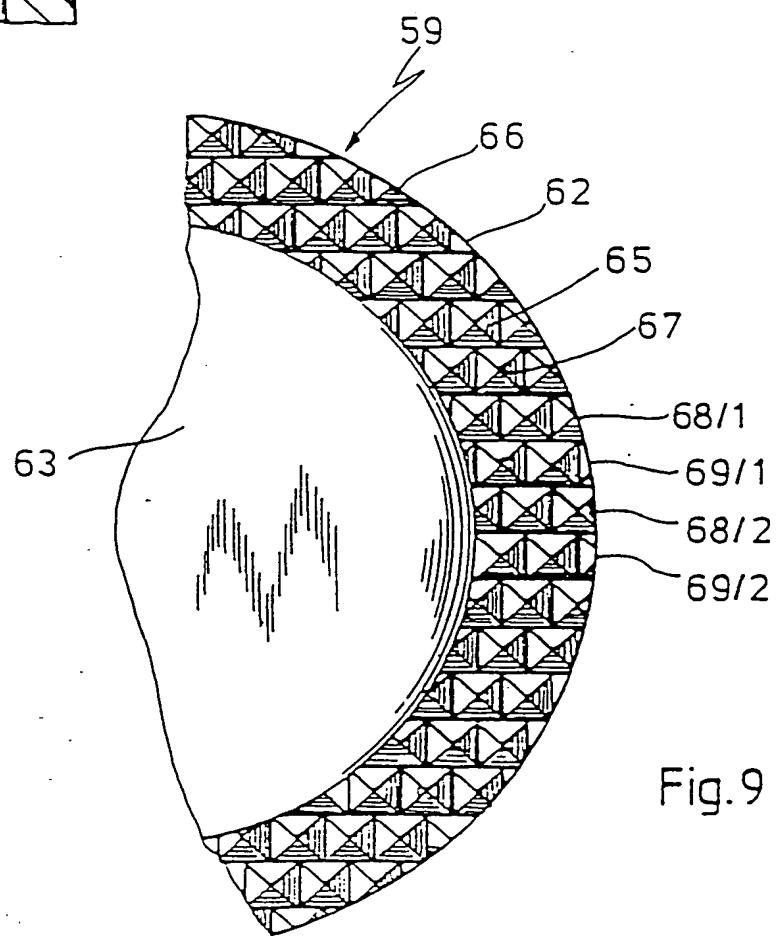


Fig. 9

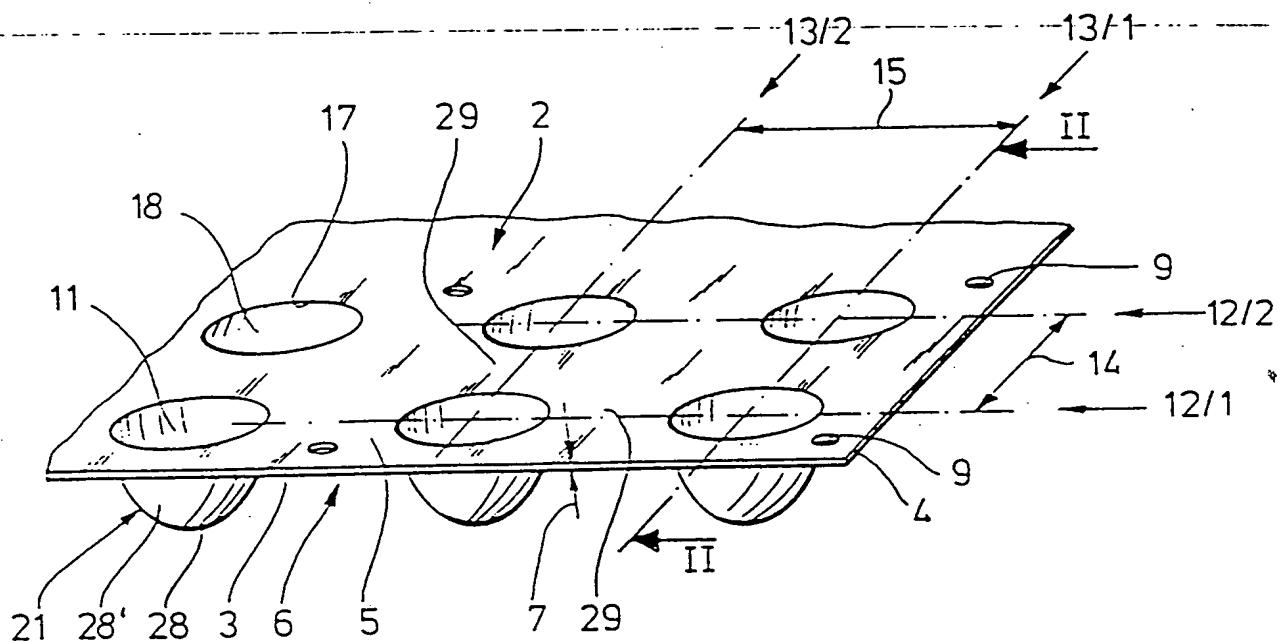


Fig.1

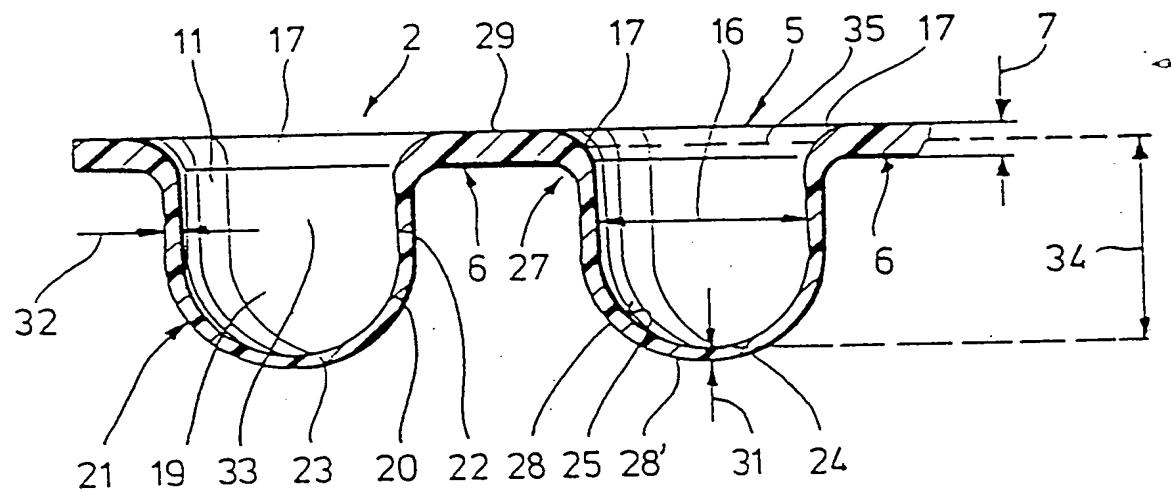


Fig.2

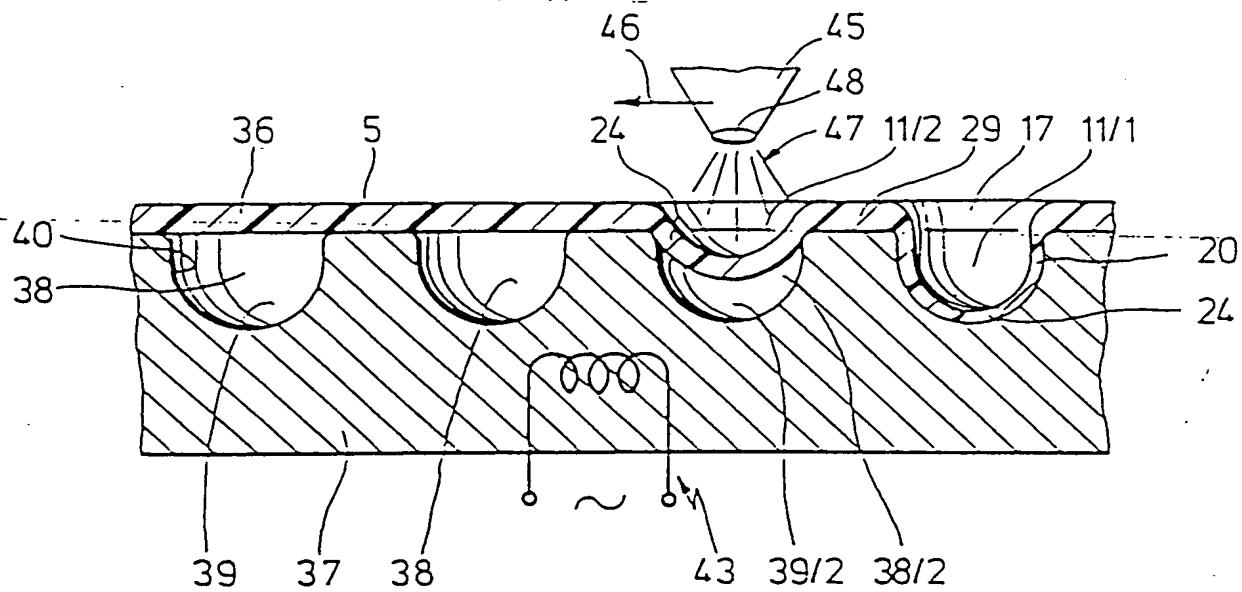


Fig. 3

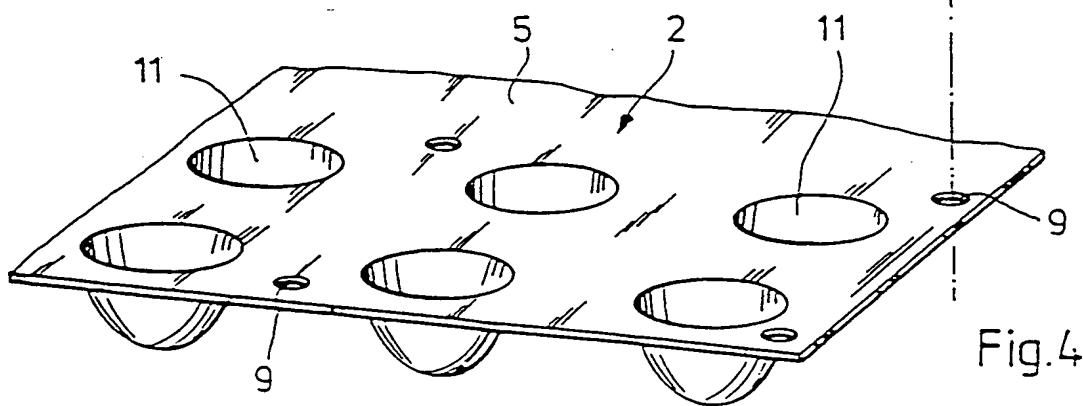
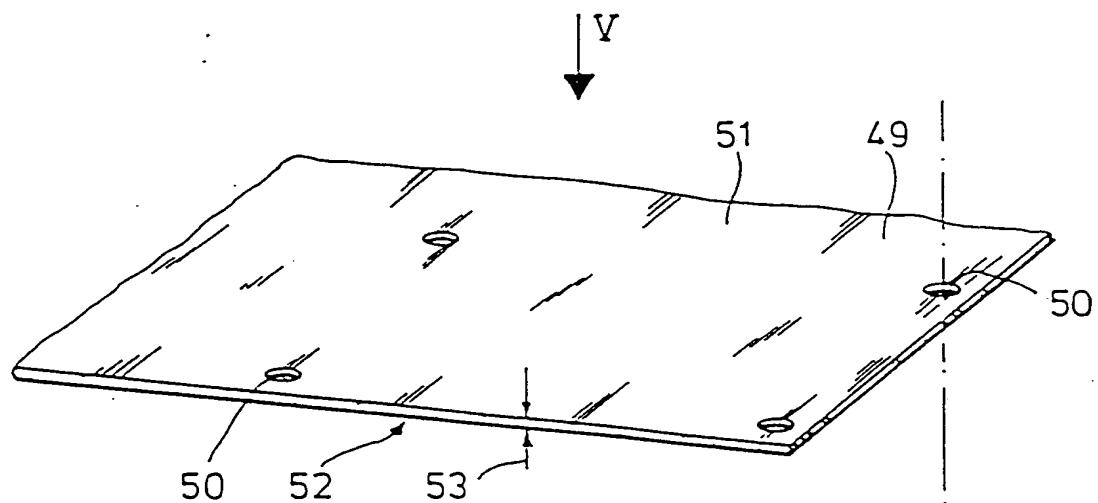


Fig. 4

Vertiefungen umfaßt, deren Innenräume Volumen kleiner als 200 mm³ aufweisen; daß nacheinander im Bereich einer jeden becherartigen Vertiefung für eine bestimmte Zeitdauer ein heißer Gasstrom von oberhalb der aufgelegten Folie auf deren Oberseite gerichtet wird; und daß der heiße Gasstrom eine festgelegte Temperatur aufweist, die in der Nähe der Schmelztemperatur der Folie liegt.

23. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem der heiße Gasstrom aus einer Auslaßöffnung ausströmt, deren Durchmesser ungefähr dem Durchmesser der becherartigen Vertiefung entspricht und deren Abstand zu der Oberseite der Folie kleiner ist als dieser Durchmesser.
24. Verfahren nach Anspruch 23, bei dem der Formblock temperierbar ist und auf einer Temperatur unterhalb der Schmelzpunkttemperatur der Folie, vorzugsweise auf ca. 100°C gehalten wird.
25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem die Kunststofffolie eine Polycarbonat-Folie ist.

hohlzylindrischen oberen Abschnitt (22) und einen einstückig mit diesem verbundenen halbkugelförmigen hohlen unteren Abschnitt (23) aufweist.

11. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen (33) des Innenraumes (19) kleiner als 200 mm³ ist und vorzugsweise zwischen 10 und 100 mm³ liegt.
12. Platte (2) nach den Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Abschnitt (23) einen Radius zwischen 2 und 6 mm aufweist und daß die Wandstärke (31, 32) der Mulde (11) dünner als 0,2 mm ist.
13. Platte (2) nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandstärke (31) dünner als 0,08 mm ist.
14. Platte (2) nach den Ansprüchen 6 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Polycarbonat gefertigt ist.
15. Platte (2) nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Polycarbonatfolie gefertigt ist, deren Stärke geringer ist als 0,5 mm.
16. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Anzahl von untereinander identischen Mulden (11) aufweist.

17. Platte (2) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Mulden (11) in Reihen (12) und Spalten (13) angeordnet sind, die zueinander gleiche Abstände (14, 15) von ca. 10 mm aufweisen.
18. Platte (2) nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß für die Mulden (11) ein Deckel (49) zum Verschließen ihrer Öffnungen (18) vorgesehen ist.
19. Platte (2) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß jeder die Öffnung (18) eine Mulde (11) abdeckende Bereich (57) des Deckels (49) jeweils mittels einer um die jeweilige Öffnung (18) herumgehenden Verbindungsnaht (55) mit der Platte (2) verbindbar ist.
20. Platte (2) nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (49) aus einer Kunststofffolie, insbesondere aus demselben Material wie die Platte (2), gefertigt ist.
21. Platte (2) nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Verbindungsnaht (55) die jeweilige Mulde (11) gasdicht abschließt.
22. Verfahren zum Herstellen einer Platte nach den Ansprüchen 1 bis 21, die aus Kunststoff gefertigt wird, dadurch gekennzeichnet, daß eine thermisch verformbare Kunststofffolie mit einer Stärke geringer als 0,5 mm und einer Wärmeleitfähigkeit größer als 0,1 Watt/(K m) mit ihrer Unterseite zuvorderst von oben auf einen Formblock gelegt wird, der nach oben offene becherartige

Patentansprüche

1. Platte (2) mit zumindest einer Mulde (11) zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, wobei die Mulde (11) einen von ihrer Innenfläche (25) begrenzten Innenraum (19) sowie eine Wand (20) aufweist, deren von der Innenfläche (25) abgelegene Außenseite (28) eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff (101) in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche (28') umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß die zumindest eine Mulde (11) einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als

$$5 \times 10^{-4} \frac{W}{K \text{ mm}^3}$$

für den die formelmäßige Beziehung

$$\frac{A \cdot \lambda}{V \cdot x} = w$$

gilt, in der bedeutet:

- A - Größe der Wärmeaustauschfläche (28'),
- λ - Wärmeleitfähigkeit des die Wand (20) bildenden Materials,
- V - Volumen (33) des Innenraumes (19) der Mulde (11),
- x - Wandstärke (31) der Wand (20), gemessen als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche (28') und der Innenfläche (25), und
- w - Wärmedurchtrittswert.

2. Platte (2) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandstärke (31, 32) zumindest über die gesamte Wärmeaustauschfläche (28') etwa gleich groß ist.

3. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wärmedurchtrittswert größer als $1 \times 10^{-3} \frac{W}{K \ mm^3}$ ist.
4. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wärmedurchtrittswert größer als $2 \times 10^{-3} \frac{W}{K \ mm^3}$ ist.
5. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einstückig mit der Mulde (11) ausgebildet ist.
6. Platte (2) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kunststoff gefertigt ist.
7. Platte (2) nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff thermisch verformbar ist.
8. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb ihrer Unterseite (6) die Wärmeaustauschfläche (28') angeordnet ist.
9. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mulde (11) als becherartige Ausstülpung (21) ausgebildet ist, deren Außenseite (28) zumindest abschnittsweise die Wärmeaustauschfläche (28') ist.
10. Platte (2) nach den Ansprüchen 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die becherartige Ausstülpung (21) einen mit der Unterseite (6) der Platte (2) verbundenen

Wenn die Reaktion in den Lösungen gestartet werden soll, wird der Thermoblock 101 in geeigneter Weise auf die Reaktionstemperatur der Lösungen aufgeheizt, die wegen des guten Wärmeüberganges nahezu unmittelbar der Temperaturänderung des Thermoblocks 101 folgen. Die Temperaturänderung des Thermoblocks 101 selbst kann in an sich bekannter Weise dadurch bewirkt werden, daß der Thermoblock 101 in Wasserbäder verschiedener Temperatur eingetaucht wird, in wärmeleitenden Kontakt mit vortemperierten weiteren Metallblöcken gebracht wird oder längs einer Metallschiene bewegt wird, auf der ein Temperaturgradient etabliert ist.

Insbesondere die Metallschiene mit dem Temperaturgradienten ermöglicht das zyklische Verändern der Temperatur des Thermoblocks 101 und damit der Temperatur der Lösungen in den Mulden 11. Zum Durchführen der Polymerase-Kettenreaktion in den Mulden 11 wird der Thermoblock 101 bspw. zunächst für 60 Sekunden auf 37°C, dann für 120 Sekunden auf 72°C, danach für 60 Sekunden auf 94°C und dann wieder für 60 Sekunden auf 37°C gehalten u.s.w.. Wegen des auch bei Überdruck gasdichten Abschlusses der einzelnen Mulden entweicht auch bei den hohen Temperaturen keine dann wasserdampfgesättigte Luft aus dem Inneren der Mulden. Der Wasserdampfgehalt des über der aufgenommenen Flüssigkeit befindlichen Luftvolumens wird zwar durch die Flüssigkeit geregelt, da jedoch keine Luft entweichen kann, kommt es nicht zu Verdunstungsvorgängen, so daß sich die anfänglich eingestellten Konzentrationen in den Lösungen im Verlauf der vielen Temperaturzyklen nicht verändern. Dies sorgt für eine gute Ausbeute bei den Experimenten.

Entscheidend für den Verlauf der Polymerase-Kettenreaktion ist darüberhinaus die Zeit, die benötigt wird, um die Lösungen auf die einzelnen Temperaturen zu bringen. Während ein typischer Reaktionsablauf in den bekannten Plastik-Reaktionsgefäßen mehr als 10 Stunden dauert und üblicherweise übernacht durchgeführt wird, ist die Reaktion bei Verwendung der neuen Platte 2 in weniger als 4 Stunden beendet. Ein solcher Versuch kann daher jetzt innerhalb eines Tages vorbereitet, durchgeführt und analysiert werden.

Nach Beendigung des Versuchsablaufes werden die Lösungen zumindest teilweise weiterverwendet, bspw. um sie über ein Trenngel zu analysieren. Zu diesem Zweck wird die Wölbung 76 mit der in Fig. 10 bei 107 angedeuteten Spritze durchstochen und ein Teil der Lösung entnommen. Nach dem Zurückziehen der Spritze 107 kann die in der Mulde 11 verbleibende Lösung bspw. in der oben beschriebenen Weise gelagert werden. Obwohl das bei der Entnahme in der Wölbung 76 entstandene Loch keinen nennenswerten Feuchtigkeitsaustausch zu Folge hat, läßt es sich bspw. mit einer Adhäsionsfolie nachträglich wieder verschließen.

Abschließlich sei lediglich der Vollständigkeit halber erwähnt, daß die Querabmaße der neuen Platte 2 sowie die Reihen- und Spaltenabstände 14 bzw. 15 im wesentlichen von dem jeweils gewünschten Füllvolumen 33 der Mulden 11 abhängt. An diese Abstände sind die jeweils verwendeten Thermoblöcke 101, Aufnahmeblöcke 93 sowie Formblöcke 37 angepaßt. In jedem Fall ist jedoch die Stärke 7 der Folie 36 so gewählt, daß die Mulden 11 in der fertigen Platte 2 eine Bodenwand 24 aufweisen, deren Stärke 31 im Bereich von 0,04 mm liegt, so daß der Wärmedurchtrittswert den erforderlichen hohen Wert aufweist.

Testlösungen eingebracht werden, indem die die Öffnungen 18 der Mulden 11 abdeckenden Wölbungen 76 von oben mit einer dünnen Kanüle durchstochen werden. Die zu untersuchenden Substanzen werden dann in die in den Mulden 11 befindlichen Testlösungen eingespritzt.

Nach dem Zurückziehen der Kanüle, die bspw. eine im Laboralltag üblicherweise verwendete Spritze ist, verbleibt in der Wölbung 76 ein kapillarartiger Kanal. Über diesen Kanal ist kein Feuchtigkeitsaustausch mit der umgebenden Atmosphäre möglich, so daß sich das Volumen der in den gasdicht verschweißten Mulden 11 aufgenommenen Substanzen oder Lösungen durch Kondensations- oder Verdunstungseffekte nicht verändert.

Üblicherweise werden die Mulden 11 der neuen Platte 2 jedoch vor Ort, bspw. im Chemielabor, gefüllt und unter Verwendung der neuen Verschweißeinrichtung mit einer Abdeckfolie 49 gasdicht verschlossen. Das feste Rastermaß der Spalten 13 und Reihen 12 ermöglicht es dabei, mehrere Mulden 11 gleichzeitig mit einer an sich bekannten Mehrfachpipette zu füllen.

In Fig. 10 ist eine Platte 2 mit gasdicht verschlossenen Mulden 11 gezeigt, in denen sich bspw. Lösungen befinden, deren Reaktionsverlauf über ihre Temperatur beeinflußbar ist. Die Lösungen sind entweder vor Ort in die Mulden 11 eingefüllt worden oder befanden sich bereits in der verschweißt gelieferten Platte 2 und wurden nachträglich vom Anwender mit den zu untersuchenden Substanzen - bspw. zu untersuchenden DNA-Molekülen - angeimpft.

Die so vorbereitete Platte 2 wird von oben in einen Thermoblock 101 eingesetzt, der nach oben offene Sacklöcher 102 aufweist,

die zur Aufnahme der becherartigen Ausstülpungen 21 dienen. Die Sacklöcher 102 haben dieselbe Form wie die Sacklöcher 38 in dem zur Herstellung der Platte 2 verwendeten Formblock 37. Nach dem Einsetzen der Ausstülpungen 21 in die Sacklöcher 102 liegen diese mit ihrer Innenwand 103 unmittelbar an der Wärmeübergangsfläche 28' der Ausstülpungen 21 an. Zwischen der Außenseite 28 und der als Gegenfläche 103' wirkenden Innenwand 103 befinden sich deshalb keine den Wärmeübergang zwischen dem Thermoblock 101 und dem Inneren 19 der Mulden 11 störende Luftsichten.

In dem Thermoblock sind weiterhin nach oben offene Gewindebohrungen 104 vorgesehen, die bei in den Thermoblock 101 eingesetzter Platte 2 mit den Durchgangslöchern 50 bzw. 9 in der Abdeckfolie 49 bzw. in der Platte 2 fluchten. Durch die Durchgangslöcher 50 und 9 hindurch werden von oben Schrauben 105 in die Gewindebohrungen 104 eingeschraubt und damit die mit der Abdeckfolie 49 verschlossene Platte 2 fest mit dem Thermoblock 101 verbunden. Der Thermoblock 101 kommt mit seiner Oberseite 106 dicht an der Unterseite 6 der Platte 2 zu liegen, und die Ausstülpungen 21 werden mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' fest auf die Innenwand 103 der Sacklöcher 102 gedrückt.

Wegen der glatten Oberfläche der Außenseite 28, die in unmittelbarem thermischen Kontakt mit der Innenwand 103 steht, und wegen des beschriebenen großen Wärmedurchtrittswertes nehmen die in den Mulden 11 befindlichen Lösungen innerhalb weniger Sekunden die Temperatur des Thermoblocks 101 an. Sollen die Lösungen bspw. für eine längere Zeit bei einer tiefen Temperatur gelagert werden, wird der Thermoblock 101, der aus einem gut wärmeleitenden Metall gefertigt ist, über einen an ihn angeschlossenen Thermostaten z.B. auf +4°C temperiert.

Schweißstempel 59 auf. Über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 wird die Rotationsbewegung der Motorwelle 86 des Antriebsmotors 84 in eine über die Kugelbüchsen 83 und die Führungsstangen 81 geführte abwärts gerichtete Bewegung der Trägerplatte 82 umgesetzt. Beim Heruntergehen der Trägerplatte 82 und damit des Heizblockes 89 schieben sich die Schweißstempel 59/1 bzw. 59/2 von oben in die zugeordneten Löcher 97/1 bzw. 97/2 der Lochmaske 96. Die Übersetzung des Kugelumlaufspindeltriebes 87 und die Anzahl der Umdrehungen der Motorwelle 86 sind so bemessen, daß am Ende der Abwärtsbewegung der Trägerplatte 82, die Schweißstempel 59 mit ihrer Stirnseite 58 bzw. den Spitzen 67 der Pyramiden 65 gerade auf der Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 zu liegen kommen, wie dies oben bereits beschrieben wurde.

In dieser Stellung, in der die Schweißstempel 59 die Abdeckfolie 49 und die Platte 2 im Bereich der anzulegenden Verbindungs nähte 55 vorheizen, verharrt die Verschweißeinrichtung 78 für ca. 13 Sekunden. Nach dieser Vorwärmzeit wird die Trägerplatte 82 über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 von dem Motor 84 allmählich um 0,1 mm weiter nach unten auf den Aufnahmeflack 93 zubewegt, so daß die Pyramiden 65 auf der Stirnseite 58 der Schweißstempel 59 in die Abdeckfolie 49 und diese in die Stege 29 der Trägerplatte 2 eindringen. Nach weiteren zwei Sekunden wird der Motor 84 so angesteuert, daß sich seine Motorwelle 86 in zur vorherigen Drehrichtung entgegengesetzten Richtung dreht und damit über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 die Trägerplatte 82 und damit den Heizblock 89 und die Schweißstempel 59 wieder in die in Fig. 9 gezeigte Ausgangsposition hochfährt.

Nach dem Lösen der Befestigungsklammern kann die Lochmaske 96 abgenommen werden und die wie in Fig. 5 dargestellte verschweißte Platte 2 wird von dem Aufnahmeflack 93 abgenommen.

Jetzt wird die nächste Platte 2 auf den Aufnahmefblock 93 gelegt und der Schweißvorgang beginnt von vorne.

Für viele Versuche ist es erforderlich, die in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen bei niedrigen Temperaturen zu halten und zu verhindern, daß sie während des soeben beschriebenen Schweißvorganges aufgeheizt werden. Zu diesem Zweck wird der Aufnahmefblock 93 und damit seine Näpfe 95 über die Kühlmittelbohrung 94 auf eine Temperatur thermostatiert, wie sie die jeweiligen Substanzen erfordern, bspw. auf 10°C. Die Mulden 11 liegen mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' eng an der Innenwand des jeweiligen Napfes 95 an, so daß wegen der geringen Stärke 31 der Wandung 20 der Mulden 11 die in den Mulden 11 befindlichen Substanzen auf derselben Temperatur gehalten werden wie der Aufnahmefblock 93 selbst. Die den Substanzen beim Verschweißen evtl. zugeführte Wärme wird wegen des guten Wärmeüberganges augenblicklich durch die Wandung 20 hindurch in den Aufnahmefblock 93 abgeführt.

Auf diese Weise können in den Mulden 11 der neuen Platte 2 mit Hilfe der neuen Verschweißeinrichtung 78 auch Substanzen eingeschweißt werden, die sehr empfindlich auf Temperaturschwankungen reagieren. Hierdurch ist es in bisher nicht gekanntem Maße möglich, temperatursensitive Substanzen oder Lösungen bzw. hochinfektiöse Substanzen in großer Zahl auf kleinstem Raum gasdicht zu verpacken. Die Substanzen können bspw. vorbereitete Reaktionslösungen für biochemische und/oder mikrobiologische Testverfahren sein, die dem Anwender bereits in portionierter und verschweißter Form in den neuen Platten 2 geliefert werden. Die von dem Anwender zu untersuchenden Substanzen können bspw. in die in den Mulden 11 befindlichen

an einen externen Thermostatkreislauf angeschlossen ist, der den Aufnahmefblock 93 auf einer konstanten und einstellbaren Temperatur hält.

Der Aufnahmefblock 93 weist nach oben offene Näpfe 95 auf, die zur Aufnahme der nach unten über die Platte 2 vorstehenden Ausstülpungen 21 ausgelegt sind. Die Näpfe 95 haben daher dieselben Abmaße wie die in Fig. 3 zu erkennenden Sacklöcher 38 in dem Formblock 37 und sind wie die Mulden 11 in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet.

Von oben ist auf den Aufnahmefblock 93 eine Platte 2 aufgelegt, die wiederum von einer Abdeckfolie 49 abgedeckt ist. Über die Abdeckfolie 49 ist eine den Aufnahmefblock 93 allseits von oben übergreifende Lochmaske 96 gestülpt, die die Abdeckfolie 49 auf die Platte 2 und diese wiederum mit ihren Mulden 11 in den Aufnahmefblock 93 drückt. In der Lochmaske 96 sind auf die Schweißstempel 59 ausgerichtete durchgehende Löcher 97 vorgesehen, die ebenfalls derart in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet sind, daß über jeder Mulde 11 zentralisch ein Loch 97 ausgerichtet ist. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Lochmaske 96, die Abdeckfolie 49 sowie die Platte 2 gegenüber dem Aufnahmefblock 93 versetzt abgebrochen dargestellt.

Selbstverständlich ist für jede Mulde 11 der Platte 2 ein Loch 97 und ein Schweißstempel 59 vorgesehen.

Beidseits des Aufnahmefblocks 93 sind zur Befestigung der Lochmaske 96 auf der Grundplatte 79 zwei identische nach oben weisende Sockel 98 angeordnet, von denen der rechte Sockel 98/2 abgebrochen dargestellt ist. Der Sockel 98/1 weist eine

nach oben zeigende Befestigungsbohrung 99 auf, an der eine Befestigungsklammer, die beispielsweise als Federklammer oder als Riegel ausgelegt sein kann, befestigt wird, um die Lochmaske 96 nach unten auf den Aufnahmeflack 93 zu drücken.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die Befestigungsklammer in Fig. 9 weggelassen.

Die insoweit beschriebene Verschweißeinrichtung 78 arbeitet wie folgt:

Die Trägerplatte 82 befindet sich in der in Fig. 9 gezeigten hochgefahrenen Ausgangsposition. Nachdem die Lochmaske 96 von dem Aufnahmeflack 93 entfernt wurde, wird eine zu verschweißende Platte 2 von oben so auf den Aufnahmeflack 93 gelegt, daß die Mulden 11 mit ihren Ausstülpungen 21 in den Näpfen 95 zu liegen kommen. Die mit ihrer Öffnung 18 nach oben weisenden Mulden 11 sind bereits mit den gewünschten Substanzen gefüllt und von einer Abdeckfolie 49 bedeckt, oder werden jetzt entsprechend gefüllt und dann mit einer Abdeckfolie 49 abgedeckt, die so ausgerichtet ist, daß ihre Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 in der Platte 2 fluchten. Über die so abgedeckte Platte 2 wird die Lochmaske 96 gestülpt, wobei ihre durchgehenden Löcher 97 zentrisch über den Mulden 11 zu liegen kommen. Mit Hilfe der an den Sockeln 98 vorgesehenen Befestigungsklammern wird die Lochmaske 96 fest nach unten auf den Aufnahmeflack 93 gedrückt.

Der Heizblock 89 ist über die in dem Sackloch 91 steckende Heizpatrone auf 280°C aufgeheizt. Diese Temperatur weisen auch die mit dem Heizblock 89 thermisch leitend verbundenen

Die Verschweißeinrichtung 78 weist eine flache, rechteckige Grundplatte 79 sowie eine oberhalb der Grundplatte 79 angeordnete flache Kopfplatte 80 auf, die in etwa die gleichen Querabmaße zeigt wie die Grundplatte 79. Die Kopfplatte 80 ist mit Hilfe von vier Führungsstangen 81 auf der Grundplatte 79 befestigt. Von den vier Führungsstangen 81, die je im Bereich einer der vier Ecken von oben in die Grundplatte 79 eingeschraubt sind, ist die in Fig. 9 vordere rechte Führungsstange 81/4 aus Gründen einer übersichtlichen Darstellung herausgebrochen.

Zwischen der Grundplatte 79 und der Kopfplatte 80 ist eine höhenverstellbare Trägerplatte 82 vorgesehen, in deren äußereren Ecken Kugelbüchsen 83 eingelassen sind, durch die die Führungsstangen 81 hindurchgehen. Als Antrieb für die Höhenverstellung der Trägerplatte 82 ist ein elektrisch betriebener Antriebsmotor 84 von der Trägerplatte 82 abgelegen mit seinem Flansch 85 von oben auf der Kopfplatte 80 befestigt. Der Motor 84 weist eine bei 86 angedeutete Motorwelle auf, die mit einem bei 87 angedeuteten Kugelumlaufspindeltrieb verbunden ist. Der Kugelumlaufspindeltrieb 87 ist andererseits mit der Trägerplatte 82 verbunden und dient zur Umsetzung der Drehbewegung der Motorwelle 86 in die Verstellbewegung der Trägerplatte 82 längs der Führungsstangen 81.

Von dem Kugelumlaufspindeltrieb 87 abgelegen ist mittig unterhalb der Trägerplatte 82 ein Heizblock 89 vorgesehen, der über vier Abstandsbolzen 90 von unten an der Trägerplatte 82 befestigt ist. Der aus Kupfer gefertigte Heizblock 89 erfüllt die Funktion der in Fig. 6 bei 71 angedeuteten Heizung für die Schweißstempel 59, von denen in Fig. 9 drei angedeutet

sind. Die Schweißstempel 59/1, 59/2 und 59/3 stecken von den Abstandsbolzen 90 abgelegen von unten in dem Heizblock 89 und zeigen mit ihren Stirnseiten 58 von dem Heizblock 89 wegweisend nach unten.

In dem Heizblock 89 ist ein ihn in Fig. 9 von rechts nach links fast vollständig durchsetzendes Sackloch 91 vorgesehen, in das eine elektrisch beheizbare Heizpatrone gesteckt ist, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter dargestellt ist. Die Temperatur des Heizblockes 89 wird in geeigneter Weise von einem nicht weiter gezeigten Temperaturfühler gemessen und an eine ebenfalls nicht dargestellte Regelschaltung gegeben, die ihrerseits die Heizpatrone ansteuert. In an sich bekannter Weise wird so ein geschlossener Regelkreis gebildet, über den die Temperatur des Heizblockes 89 auf einem konstanten Wert, bspw. 280°C, gehalten wird. Über die Abstandsbolzen 90 erwärmt der Heizblock 89 die Trägerplatte 82, was zu einem Verklemmen der Kugelbuchsen 83 auf den Führungsstangen 81 führen kann. Aus diesem Grund sind in der Trägerplatte 82 Kühlmittelbohrungen 92 vorgesehen, über die die Trägerplatte 82 an einen Thermo- statkühlkreislauf angeschlossen ist. Auf diese Weise ist die Temperatur der Trägerplatte 82 unabhängig von der Temperatur des Heizblockes 89 über einen externen Thermostaten regelbar, so daß eine leichtgängige Verstellung der Trägerplatte 82 längs der Führungsstangen 81 gewährleistet ist.

Etwa mittig unter dem über die Trägerplatte 82 höhenverstellbaren Heizblock 89 ist auf der Grundplatte 79 ein nach oben weisender Aufnahmefblock 93 vorgesehen. Der Aufnahmefblock 93 weist eine ihn durchsetzende Kühlmittelbohrung 94 auf, die in gleicher Weise wie die Kühlmittelbohrung 92 der Trägerplatte 82

Vertiefungen 73 mit ihrer Unterseite 52 in die indirekt durch die Abdeckfolie 49 hindurch vorgeheizte Oberseite 5 der Stege 29 eingedrungen und hat dort Vertiefungen 74 ausgebildet, die den Vertiefungen 73 entsprechen. Auf diese Weise hat sich zwischen der Unterseite 52 der Abdeckfolie 49 sowie der Oberseite 5 der Platte 2 eine Kontaktfläche 75 ausgebildet, die im Querschnitt zickzack-förmig verläuft. Durch diesen zickzack-förmigen Verlauf ist die Kontaktfläche 75 größer als die Auflagefläche, die vor dem Verschweißen zwischen der Unterseite 52 der Abdeckfolie 49 und der Oberseite 5 der Platte 2 im vorgesehenen Bereich der Verbindungsnaht 55 vorlag.

Durch die Hitzewirkung der Pyramiden 65 wurde nicht nur die Auflagefläche vergrößert, entlang der Kontaktfläche 75 sind die Abdeckfolie 49 und die Stege 29 außerdem miteinander stoffschlüssig verschweißt. Es hat sich gezeigt, daß diese Verbindungsnaht 55 auch bei häufigem Wechsel zwischen hohen und tiefen Temperaturen an der Unterseite 6 bzw. an der Außenseite 28 für einen guten nicht nur flüssigkeits- sondern auch gasdichten Abschluß der einzelnen Mulden 11 sorgt. Dies gilt auch dann noch, wenn sich im Inneren der Mulden ein Überdruck einstellt, weil beispielsweise die aufgenommenen Lösungen auf solche Temperaturen erwärmt bzw. erhitzt wurden, daß das über der Lösung befindliche Gasvolumen bestrebt ist, sich auszudehnen. Die Verbindungsnaht 55 hält auch den üblichen mechanischen Belastungen, denen die verschlossene Platte 2 im Laboralltag ausgesetzt ist, sowie den mit dem Umtemperieren verbundenen geringen Formänderungen und Spannungen problemlos stand.

während des oben beschriebenen Verschweißens wölbt sich der die Öffnung 18 abdeckende kreisförmige Abschnitt 57 der Abdeckfolie 49 kuppelartig hoch, so daß eine verschlossene und wie oben beschrieben verschweißte Platte 2 über jeder Mulde 11 eine linsenförmige Wölbung 76 der Abdeckfolie 49 aufweist.

Da die Wölbung 76 jedoch nur bei gasdicht verschweißten Mulden 11 ausgebildet wird, ist sie zugleich eine optische Anzeige dafür, daß die ausgebildete Verbindungsnaht 55 für einen auch einem Überdruck im Inneren der Mulde standhaltenden gasdichten Abschluß der betreffenden Mulde 11 gesorgt hat. Weist die Abdeckfolie 49 nach dem Verschweißen keine Wölbungen 76 auf, so war beispielsweise der Schweißvorgang bezüglich der Verweilzeiten, der Temperatur des Schweißstempels 59 oder auch der Eindringtiefe der Pyramiden 65 in die Oberseite 51 fehlerbehaftet.

Die Temperatur des Schweißstempels 59, die Abmaße der Pyramiden 65 sowie die Eindringtiefe der Pyramiden 65 in die Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 sind in dem aufgeführten Ausführungsbeispiel lediglich beispielhaft für eine Abdeckfolie aus Polycarbonat der Stärke 0,1 mm und eine Platte 2 aus Polycarbonat der Stärke 0,27 mm angegeben. Bei dickeren Polycarbonatfolien muß die Eindringtiefe der Pyramiden, die in etwa der Stärke der Abdeckfolie entspricht, an die neuen Stärken angepaßt werden.

Wesentlich für den Erfolg des Schweißvorganges ist neben der korrekten Einhaltung der Verweildauer des Schweißstempels 49, zunächst auf der Oberseite 51 und dann im in die Oberseite eingedrungenen Zustand, auch die Tiefe, um die die Pyramiden 65 in das Material der Abdeckfolie 59 eindringen. Obgleich der oben beschriebene Schweißvorgang von Hand durchgeführt werden kann, wird die Ausbeute an korrekt gelegten Verbindungs nähten 55 durch die Verwendung einer in Fig. 9 dargestellten Verschweißeinrichtung 78 deutlich erhöht.

verlaufen und gegeneinander nicht versetzt sind, eine Reihe 69/1 verläuft, die dementsprechend gegenüber den Reihen 68/1 und 68/2 um die halbe Breite der Pyramidenbasis 66 versetzt ist. An die Reihe 68/2 schließt sich von der Reihe 69/1 abgelegen unmittelbar eine Reihe 69/2 an, die parallel zu der Reihe 69/1 verläuft und seitlich zu dieser ausgerichtet ist.

Zurückkehrend zu Fig. 6 ist zu erkennen, daß der Schweißstempel 59 mit einer bei 71 schematisch angedeuteten Heizung versehen ist, durch die der Schweißstempel 59, der vorzugsweise aus V2A-Stahl gefertigt ist, auf ca. 280°C aufgeheizt wird. Zum Anbringen der Verbindungsnaht 55 wird der aufgeheizte Schweißstempel 59 von oben so auf die Oberseite 51 der auf die Platte 2 aufgelegten Abdeckfolie 49 gesetzt, daß er mit seiner profilierten, ringförmigen Stirnseite 58 zentrisch den Öffnungsrand 17 der unter der Abdeckfolie 49 liegenden und zu verschweißenden Mulde 11 umgibt. Die kreisförmige Aussparung 63 weist einen Durchmesser auf, der so groß ist, daß die Pyramiden spitzen 67 außerhalb des Öffnungsrandes 17 auf über den Stegen 29 befindlichen Abschnitten der Abdeckfolie 49 zu liegen kommen.

Die quadratische Basis 66 der Pyramiden 65 mißt 0,5 x 0,5 mm und die Spitze 67 der vierseitigen Pyramide 65 liegt 0,25 mm senkrecht oberhalb der Pyramidenbasis 66, d.h. zwei einander gegenüberliegende Pyramidenseiten schließen einen Scheitelwinkel von 90° ein. In radialer Richtung sind bis zu drei Pyramiden 65 hintereinander auf der ringförmigen Stirnfläche 58 angeordnet, so daß der Schweißstempel 59 insgesamt einen Außen durchmesser aufweist, der um mindestens 6 Basislängen einer Pyramide 65 größer ist als der Durchmesser der Aussparung 63.

Zum Verschweißen einer Abdeckfolie 49, deren Stärke 53 ca. 0,1 mm entspricht, mit einer Platte 2, deren Stärke 7 ca. 0,27 mm entspricht, hat sich folgendes Verfahren bewährt:

Die Abdeckfolie 49 wird von oben so auf die Platte 2 gelegt, daß sie die Mulden 11 abdeckt und daß die Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 fluchten. Der auf 280°C aufgeheizte Schweißstempel 59 wird mit seiner Stirnseite 58 zuvorderst von oben so auf die Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 gesetzt, daß er sich zentrisch über einer unter der Abdeckfolie 49 befindlichen und zu verschweißenden Mulde 11 befindet. Die Pyramiden 65 auf der Stirnseite 58 liegen jetzt mit ihren Spitzen 67, die ggf. etwas in das Material der Abdeckfolie 49 eindringen, auf der Oberseite 51 auf und erhitzen diese. Die Abdeckfolie 49 wird auf diese Weise für ca. 13 Sekunden durch das wabenartige Profil der Stirnseite 58 vorgeheizt. Danach wird der Schweißstempel 59 um ca. 0,1 - 0,2 mm nach unten auf die Abdeckfolie 49 gedrückt, so daß jede Pyramide 67 in die Abdeckfolie 49 und diese wiederum in die Stege 29 der Platte 2 eindringt. In dieser Stellung verbleibt der Schweißstempel 59 für zwei Sekunden, dann wird er von der Abdeckfolie 49 vollständig abgehoben.

Die so entstandene Verbindungsnaht 55, die eine Art Schweißnaht ist, ist in Fig. 8 in einem Querschnitt entlang der Linie VIII-VIII aus Fig. 5 dargestellt. Die erkaltete Verbindungsnaht 55 weist eine entsprechende Profilierung auf wie der Schweißstempel 59. Die Pyramiden 65 haben in die vorgeheizte Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 kopfstehende pyramidenartige Vertiefungen 73 eingedrückt, die von ihrer Form her den Pyramiden 65 entsprechen. Die Abdeckfolie 49 ist darüberhinaus im Bereich der

Selbstverständlich können statt der Durchgangslöcher 50 bzw. der Durchgangslöcher 9 nach unten bzw. nach oben vorstehende zylindrische Zapfen vorgesehen sein, die beim Auflegen der Abdeckfolie 49 auf die Platte 2 in die Durchgangslöcher 9 bzw. die Durchgangslöcher 50 eingreifen und so die Abdeckfolie 49 lösbar mit der Platte 2 verbinden.

Das vorzugsweise verwendete Material für die Abdeckfolie 49 ist, wie bereits erwähnt, ein Polycarbonat der Stärke 0,1 mm. Diese Folie ist im für die verwendeten optischen Analysemethoden interessierenden Wellenlängenbereich durchsichtig und weist nur geringe Eigenfluoreszenz auf. Die optischen Analysemethoden können so auch von oben durch die Abdeckfolie 49 hindurch angewandt werden, insbesondere ist es möglich, im Durchstrahlverfahren durch die Abdeckfolie 49 und die Bodenwand 24 der Mulden hindurch die optische Dichte der in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen zu messen.

Bei den bevorzugten kleinen Volumina 33 der Mulden 11, die im Bereich zwischen 30 und 100 µl liegen, kann sich das Volumen von in den Mulden 11 aufgenommenen Lösungen durch Kondensations- und/oder Verdunstungseffekte verändern. Dies gilt insbesondere, wenn ein häufiges Umtemperieren der Lösungen zwischen hohen und tiefen Temperaturen erforderlich ist, wie es bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auftritt, einem häufig angewandten Verfahren zur Hochverstärkung einzelner Nukleinsäure-Stränge.

Um die Dichtwirkung der Abdeckfolie 49 zu erhöhen, wird die Abdeckfolie 49 im Bereich einer jeden Mulde 11 durch eine, den Öffnungsrand 17 der Mulde umgebende, geschlossene ringförmige Verbindungsnaht 55 mit der Platte 2 verbunden. In Fig. 5 ist zu erkennen, daß jede Verbindungsnaht 55 einen

kreisförmigen Bereich 57 der Abdeckfolie 49 begrenzt, der jeweils die Öffnung 18 einer zugeordneten Mulde 11 abdeckt. Auf diese Weise ist jede Mulde 11 sozusagen mit einem eigenen Deckel in Form des kreisförmigen Bereiches 57 abgedeckt, der durch die Verbindungsnaht 55 so mit den die Mulde 11 umgebenden Stegen 29 verbunden ist, das jede Mulde 11 gegenüber der Atmosphäre und den anderen Mulden 11 gasdicht abgeschlossen ist.

Zum Anbringen der einzelnen Verbindungsnahte 55 dient bspw. ein an seiner Stirnseite 58 profiliert Schweißstempel 59, der in Fig. 6 im Ausschnitt dargestellt ist. Der Schweißstempel 59 weist einen vollzyndrischen Grundkörper 60 auf, der an seinem oberen Ende 61 einen mit dem Grundkörper 60 einstückigen ringförmigen Ansatz 62 trägt. Der ringförmige Ansatz 62 begrenzt eine kreisförmige Aussparung 63, die zu dem Grundkörper 60 und damit zu dessen Längsachse 64 konzentrisch ist, und trägt die von dem Grundkörper 60 wegweisende kranzförmige Stirnseite 58.

Auf der die Aussparung 63 kranzförmig umgebenden Stirnseite 58 ist eine Profilierung in Form von in Reihen angeordneten Pyramiden 65 vorgesehen, die an ihrer quadratischen Basis 66 einstückig mit dem ringförmigen Ansatz 62 ausgebildet sind. Die Pyramiden 65 weisen mit ihrer Spitze 67 in eine Richtung parallel zu der Längsachse 64 des Schweißstempels 59 von dem Grundkörper 60 weg.

In Fig. 7 ist die Draufsicht auf die Stirnseite 58 in Richtung des Pfeiles VII aus Fig. 6 im Ausschnitt dargestellt. Wie zu erkennen ist, sind die Pyramiden 65 in Reihen 68 und 69 angeordnet, die gegeneinander um die halbe Breite der Pyramidenbasis 66 versetzt sind. Die Anordnung ist derart getroffen, daß zwischen zwei Reihen 68/1 und 68/2, die parallel zueinander

In Fig. 3 ist die rechte Mulde 11/1 bereits fertig ausgebildet, und die Luftpumpe 45 befindet sich oberhalb des Sackloches 38/2, in dem gerade die Mulde 11/2 ausgebildet wird. Der Boden 24 der Mulde 11/2 hat sich bereits teilweise in das Innere 39/2 der Sackloches 38/2 hineinbewegt und wird sich im weiteren vollflächig an die glatte Innenwand des Sackloches 38/2 anlegen. Wie in Fig. 3 zu erkennen, bleibt zwischen den Mulden 11/1 und 11/2 der Steg 29 in der ursprünglichen Stärke 7 der Folie 36 stehen. Beim Ausformen der Mulden 11 entweicht die eingeschlossene Luft ohne Blasenbildung.

Selbstverständlich ist es möglich, statt einer Luftpumpe 45 mehrere parallele Luftpumpen 45 zu verwenden, deren Austrittsöffnungen 48 im Rastermaß der Spalten 13 bzw. der Reihen 12 angeordnet sind. Auf diese Weise lassen sich je nach Anzahl der Luftpumpen 45 alle Mulden 11 einer Reihe 12 oder auch einer Spalte 13 gleichzeitig herstellen.

Wie bereits oben beschrieben, besteht die Folie 36 aus einem Polycarbonat der Stärke 0,27 mm. Vor dem Ausformen der Mulden 11 ist die Folie 36 milchig trüb. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Folie 36 bei einer Temperatur des Heißluftstrahles 47 von 280°C und bei einer Temperatur des Formblockes 37 von 100°C im Bereich der Wandung 20 der ausgeformten Mulden 11 durchsichtig wird, wie es für die o.g. optischen Analysemethoden erforderlich ist. Das für das eigentliche Ausformen der Mulden 11 nicht erforderliche Temperieren des Formblockes 37 auf 100°C bewirkt weiterhin, daß die Außenseite 28 der Mulde 11 sich satt an die Wandfläche 40 des jeweiligen Sackloches 38 anlegt. Dadurch wird erreicht, daß die Außenseite 28 einer jeden Mulde 11 ebenfalls eine glatte und gleichmäßige Oberfläche

aufweist, was für das Umtemperieren von in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen von großem Vorteil ist. Die Ausstülpungen 21 weisen nämlich nahezu identische Konturen auf, so daß sie mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' ohne den thermischen Übergang störende Luftsichten in unmittelbaren Kontakt mit entsprechend den Sacklochbohrungen 38 ausgebildeten Gegenflächen gebracht werden können. Dies wird weiter unten noch anhand von Fig. 10 beschrieben.

Insbesondere wenn das Volumen 33 der Mulden 11 gering ist, sollten die Mulden 11 gegenüber der Außenatmosphäre abgeschlossen werden. Zu diesem Zweck ist eine in Fig. 4 dargestellte Abdeckplatte vorgesehen, die aus einer dünnen Abdeckfolie 49 besteht. In der Abdeckfolie 49 sind Durchgangslöcher 50 vorgesehen, die in demselben Rastermaß angeordnet sind, wie die Durchgangslöcher 9 in der Platte 2. Die Abdeckfolie 49 weist eine ebene Oberseite 51 und eine dazu parallele Unterseite 52 auf, mit der sie beim Abdecken der Platte 2 auf deren Oberseite 5 zu liegen kommt. Die Abdeckfolie 49 hat eine zwischen der Oberseite 51 und der Unterseite 52 gemessene Stärke 53, die klein gegenüber den Querabmaßen der Abdeckfolie 49 ist. Die Abdeckfolie 49 ist bespw. aus einem Polycarbonat der Stärke 0,1 mm gefertigt.

Beim Auflegen auf die Platte 2 wird die Abdeckfolie 49 so ausgerichtet, daß die Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 fluchten. Auf diese Weise können die Abdeckfolie 49 und die Platte 2 in noch näher zu beschreibender Weise gleichzeitig miteinander verbunden und auf einer Trageeinrichtung befestigt werden.

Es hat sich gezeigt, daß für einen solchen Wärmedurchtrittswert der Wärmeaustausch durch die Wandung 20 so schnell erfolgt, daß der bestimmende Zeitfaktor die Wärmeleitung in den Substanzen selbst ist.

Damit ermöglicht es die neue Platte 2 z.B., auf kleinem Raum eine große Anzahl von Reaktionen in getrennten Mulden 11 durchzuführen, wobei sich die Reaktionen durch die Wandung 20 der Mulden hindurch thermisch sehr gut steuern lassen.

Darüberhinaus ist das Material der Platte 2 so gewählt, daß durch die Wandung 20 der Mulden 11 hindurch optische Analyseverfahren, wie z.B. Absorptionsmessungen oder Fluoreszenzmessungen möglich sind. Das Material muß zu diesem Zweck in dem interessierenden Lichtwellenlängenbereich durchsichtig sein, d.h. es darf in diesem Wellenlängenbereich weder nennenswerte Absorption noch Fluoreszenzemission aufweisen.

Anhand von Fig. 3 soll jetzt ein Verfahren zur Herstellung der Platte 2 aus Fig. 1 beschrieben werden. Das Ausgangsmaterial ist eine dünne Folie 36, bspw. aus einem Polycarbonat, mit der Stärke 7. Diese Folie 36 wird auf einen temperierten Formblock 37 gelegt, in dem nach oben offene Sacklöcher 38 vorgesehen sind, die wie die Mulden 11 in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet sind. Die Sacklöcher 38 weisen eine ihr Inneres 39 umgebende Wandfläche 40 auf, die glatt und in sich geschlossen ist. Die Abmaße der Sacklöcher 38 sind so gewählt, daß sie den Außenabmaßen der zu bildenden Ausstülpungen 21 entsprechen, in dem gewählten Beispiel weisen die Sacklöcher einen Durchmesser von ca. 6 mm und eine Tiefe von ca. 4 mm auf.

In dem aus Metall, bspw. aus Aluminium, gefertigten Formblock 37 ist eine bei 43 schematisch angedeutete Heizung vorgesehen, durch die der Formblock 37 gleichmäßig auf 100°C aufgeheizt wird. In Richtung der Sacklöcher 38 ist oberhalb des Formblocks 37 eine Luftpumpe 45 angeordnet, die in Richtung des Pfeiles 46 bewegbar ist. Die Richtung 46 verläuft parallel zu den Spalten 13 bzw. den Reihen 12, so daß die Luftpumpe 45 über jedem einzelnen Sackloch 38 mittig positionierbar ist. Die Richtung 46 ist außerdem parallel zu der Oberseite 5 der auf den Formblock 37 aufgelegten Folie 36 ausgerichtet, so daß der Abstand zwischen der Luftpumpe und der Oberseite 5 konstant bleibt.

Die Luftpumpe 45 gibt einen ca. 280°C heißen Heißluftstrahl 47 ab, der mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 - 5 m/sec aus ihrer Austrittsöffnung 48 in etwa senkrecht zu dem Formblock 37 nach unten austritt. Die Austrittsöffnung 48 hat einen Durchmesser von etwa 5 mm und befindet sich 4 mm oberhalb der Oberseite 5 der Folie 36. Die Luftpumpe 45 wird nacheinander mittig über den einzelnen Sacklöchern 38 positioniert, wo sie etwa 3 bis 5 Sekunden stehen bleibt. Durch den auf die Oberseite 5 auftreffenden Heißluftstrahl 47 wird die Folie 36 so weit erwärmt, daß sie plastisch verformbar ist.

Der Heißluftstrahl 47 bläst dann den ursprünglich oberhalb des Sackloches 38 liegenden Bereich der Folie 36 in das Innere 39 des jeweiligen Sackloches hinein, wobei dieser sich allmählich streckt und die ursprüngliche Stärke 7 der Folie 36 sich in diesem Bereich immer weiter verringert, bis schließlich die Wandung 20 der entstandenen Mulde 11 die in Fig. 2 angedeuteten Stärken 31 bzw. 32 aufweist.

Wie in Fig. 2 weiter zu erkennen ist, weist die Bodenwand 24 eine bei 31 angedeutete Stärke auf, die zwischen der Innenfläche 25 und der Außenseite 28 gemessen ist. Im Bereich des hohlzylindrischen oberen Abschnittes 22 ist eine entsprechend gemessene Stärke bei 32 angedeutet, die ungefähr der Stärke 31 entspricht. Die Mulden 11 weisen je ein Volumen 33 auf, das im wesentlichen von ihrer bei 34 angedeuteten Tiefe sowie dem Innendurchmesser 16 bestimmt ist. Die Tiefe 34 ist zwischen der Bodenwand 24 und einer bei 35 durch eine gestrichelte Linie angedeuteten gedachten maximalen Füllhöhe gemessen. Die Füllhöhe 35 befindet sich etwa auf der Höhe, auf der der gewölbte Öffnungsrand 17 in die senkrechte Innenfläche 25 übergeht. Wegen der Oberflächenspannung und der damit verbundenen Vorkrümmung wird insbesondere bei kleinen Volumina 33 das Füllvolumen der aufzunehmenden Substanzen kleiner sein als das maximale Volumen 33.

Die Mulden 11 der insoweit beschriebenen Platte 2 dienen zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, die in den Mulden 11 gelagert oder einer Reaktion unterzogen werden. Das Volumen 33 und die Anzahl der Mulden 11 pro Platte 2 hängen dabei von den von den Mulden 11 aufzunehmenden Substanzen ab. Über das Volumen 33 sind neben dem Innendurchmesser 16 und der Tiefe 34 auch der Reihenabstand 14 und der Spaltenabstand 15 weitgehend festgelegt. Die Stärke 7 der Platte 2 im Bereich der Stege 29 ist so gewählt, daß die Platte 2 trotz der dicht zusammenliegenden Mulden 11 eine ausreichende Festigkeit aufweist und beim Transportieren mit gefüllten Mulden 11 nicht durchknickt. Die Stärken 31 und 32 der Wandung 20 der Mulden 11 sind unter mechanischen Gesichtspunkten so gewählt, daß die gefüllten

Mulden 11 unter dem Gewicht der aufgenommenen Substanzen nicht einreißen oder gar abreißen.

Neben dem rein mechanischen Gesichtspunkt sind das Material, aus dem die Platte 2 gefertigt ist, und die Stärken 31 bzw 32 der Wandung 20 auch unter physikalischen Gesichtspunkten ausgewählt. Die Stärken 31 und 32, die - wie in Fig. 2 zu erkennen - deutlich geringer sind als die Stärke 7, ermöglichen einen guten Wärmetransport in den Innenraum 19 der Mulden 11 hinein bzw. aus dem Innenraum 19 heraus. Dadurch ist es möglich, die Substanzen in den Mulden sehr schnell abzukühlen bzw. umzutemperieren, indem die ganze Außenseite 28 als Wärmeaustauschfläche 28' mit einem Temperierstoff der jeweils gewünschten Temperatur in Kontakt gebracht wird.

In dem gewählten Ausführungsbeispiel ist die Platte 2 aus Polycarbonat gefertigt und weist eine Wärmeleitfähigkeit von $\lambda = 0,21 \text{ W pro Kelvin und Meter}$ auf. Die Stärke 7 beträgt ca. 0,27 mm und für die Stärke 31 gilt: $x = 0,04 \text{ mm}$. Die Abstände 14 bzw. 15 zwischen den Reihen 12 bzw. den Spalten 13 betragen etwa 10 mm und das Volumen 33 der Mulden 11 liegt bei: $V = 85 \mu\text{l}$. Die Größe der Wärmeaustauschfläche 28' entspricht der Außenseite 28 und beträgt: $A = 75 \text{ mm}^2$. Gemäß der Formel

$$w = \frac{A \cdot \lambda}{V \cdot x}$$

ergibt sich mit diesen Zahlenwerten ein Wärmedurchtrittswert von ca. $4,5 \times 10^{-3} \text{ W/(K mm}^3)$.

Fig. 7 den Schweißstempel aus Fig. 6, in einer Teilansicht von oben entlang des Pfeiles VII aus Fig. 6;

Fig. 8 die Verbindungsnaht aus Fig. 5, in einer geschnittenen Seitenansicht entlang der Linie VIII-VIII aus Fig. 5;

Fig. 9 eine Vorrichtung zum Verschweißen der abgedeckten Platte aus Fig. 4, in der mehrere der Schweißstempel aus Fig. 6 verwendet werden, in einer perspektivischen Darstellung; und

Fig. 10 die Verwendung der verschweißten Platte aus Fig. 5 in Zusammenhang mit einem Thermoblock, in einer perspektivischen Darstellung und im Ausschnitt.

In Fig. 1 ist im Ausschnitt eine rechteckige flexible Platte 2 mit einer ihrer Längskanten 3 sowie einer ihrer Seitenkanten 4 gezeigt. Die bspw. aus einer steifen Kunststofffolie gefertigte Platte 2 weist eine ebene Oberseite 5 und eine dazu parallele Unterseite 6 auf. Ihre zwischen der Oberseite 5 und der Unterseite 6 gemessene Stärke ist bei 7 angedeutet. Wie in Fig. 1 zu erkennen, ist die Stärke 7 klein gegenüber den Querabmaßen der Platte 2.

In der Platte 2 sind Durchgangslöcher 9 vorgesehen und nach oben offene Mulden 11 ausgebildet. Die Mulden 11 sind in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet, wobei die Reihen 12 parallel zu der Längskante 3 und die Spalten 13 parallel zu der Seitenkante 4 verlaufen. Die Reihen 12 bzw. Spalten 13 haben untereinander je einen bei 14 bzw. 15 angedeuteten Reihen- bzw. Spaltenabstand. In dem gezeigten Ausführungsbeispiel weisen die im Querschnitt kreisförmigen Mulden 11 einen in

Fig. 2 besser zu erkennenden Innendurchmesser 16 auf. Die Reihenabstände 14 und die Spaltenabstände 15 sind gleich groß, wobei der Innendurchmesser 16 der Mulden 11 selbstverständlich kleiner ist als der Reihenabstand 14 bzw. der Spaltenabstand 15.

Die Mulden 11 liegen mit ihren von einem abgerundeten Öffnungsrand 17 umgebenen Öffnungen 18 in der Ebene der Oberseite 5 der Platte 2. Sie weisen eine ihren Innenraum 19 begrenzende Wandung 20 auf, die in der Art einer becherartigen Ausstülpung 21 ausgebildet ist und bei jeder der untereinander identischen Mulden 11 unterhalb der Unterseite 6 der Platte 2 liegt.

Im weiteren Verlauf der Beschreibung ist mit "nach oben" die Richtung aus dem Innenraum 19 der Mulden 11 durch die Öffnung 18 hinaus bezeichnet und mit "nach unten" dementsprechend die entgegengesetzte Richtung.

Wie besser in Fig. 2 zu erkennen ist, weist die Ausstülpung 21 einen hohlzyndrischen oberen Abschnitt 22 sowie einen damit einstückigen halbkugelförmigen unteren Abschnitt 23 auf, dessen gewölbte Bodenwand 24 die Mulde 11 nach unten abschließt. Die Oberseite 5 geht unter Ausbildung der umlaufenden abgerundeten Kante 17 unmittelbar als Innenfläche 25 in den Innenraum 19 der Mulde 11 über, wobei die Unterseite 6 unter Ausbildung einer um die Ausstülpung 21 umlaufenden Kehlnut 27 als Außenseite 28 der Ausstülpung 21 im wesentlichen parallel zu der gewölbten Innenfläche 25 verläuft. Zwischen den einzelnen Mulden 11 verlaufen Stege 29, die die einzelnen Öffnungen 18 voneinander trennen.

Dieses Verfahren wird besonders vorteilhaft dadurch weitergebildet, daß der heiße Gasstrom von einer Auflaßöffnung abgegeben wird, deren Durchmesser ungefähr gleich dem Durchmesser der becherartigen Vertiefungen ist und deren Abstand von der Oberseite der Folie kleiner ist als dieser Durchmesser.

Durch diese Maßnahme ergibt sich überraschenderweise eine gut ausgeformte Mulde, deren Außenseite vollflächig an der Innenwand der becherartigen Vertiefung anliegt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Verfahren dadurch erzielt, daß der Formblock temperierbar ist und eine Temperatur unterhalb der Schmelzpunkttemperatur der Folie, vorzugsweise ca. 100°C, aufweist.

Diese Maßnahme bewirkt es, daß die Wandstärke der gebildeten Mulden im Bereich der Wärmeaustauschfläche ungefähr gleich groß ist.

Bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn die Kunststofffolie eine Polycarbonatfolie ist.

Die Verwendung einer Polycarbonatfolie verleiht der Platte eine ausreichende mechanische Festigkeit, so daß eine sehr große Anzahl von Mulden in die Polycarbonatfolie eingebracht werden kann. Außerdem sind Reaktionsgefäße aus Polycarbonat, wie die in der Platte gebildeten Mulden, gegenüber den betrachteten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen bzw. Substanzen inert.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der beigefügten Zeichnung.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 die erfindungsgemäße Platte mit den nach oben offenen Mulden, im Ausschnitt und in einer perspektivischen Darstellung;
- Fig. 2 die Platte aus Fig. 1, in einer Schnittdarstellung entlang der Linie II-II aus Fig. 1;
- Fig. 3 ein Verfahren zur Herstellung der Platte aus Fig. 1, in einer schematischen Darstellung;
- Fig. 4 die Abdeckung einer Platte nach Fig. 1 mit einer Abdeckfolie, im Ausschnitt und in einer perspektivischen Darstellung;
- Fig. 5 die abgedeckte Platte aus Fig. 4, mit ringförmigen Verbindungs nähten, die um die Mulden herumgelegt sind und die Abdeckfolie mit der Platte verbinden, in der Ansicht des Pfeiles V aus Fig. 4;
- Fig. 6 einen Schweißstempel zum Erzeugen der Verbindungs nähte aus Fig. 5, in einer geschnittenen Teillansicht;

Durch diese Maßnahme können die Mulden nach dem Einfüllen der Substanzen in an sich bekannter Weise vor Schmutz und Staub geschützt werden.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erzielt, wenn jeder die Öffnung einer Mulde abdeckende Bereich des Deckels jeweils mittels einer um die jeweilige Öffnung herumgehende Verbindungsnaht mit der Platte verbindbar ist.

Durch diese Maßnahme wird erreicht, daß jede Mulde sozusagen, nachträglich mit einem eigenen Deckel versehen wird, durch den die Mulde gasdicht abgeschlossen ist. Insbesondere bei kleinen Volumina der Innenräume der Mulden wird damit das bei hohen Temperaturen auftretende Verdunstungsproblem sowie das bei niederen Temperaturen auftretende Kondensationsproblem vollständig beseitigt. Das in den Mulden eingeschlossene Flüssigkeitsvolumen verändert sich auch bei extremen und häufigen Temperaturänderungen zwischen hohen und tiefen Werten nicht.

Dieses Ausführungsbeispiel wird besonders vorteilhaft dadurch weitergebildet, daß der Deckel ebenfalls aus einer Kunststofffolie, insbesondere aus demselben Material wie die Platte, gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme ist es besonders einfach, die Verbindungs nähte zwischen dem Deckel und der Platte anzubringen. Bspw. kann die Deckelfolie unter Druck und/oder Hitze mit der Platte im Bereich der Verbindungsnaht stoffschlüssig verbunden werden.

Eine vorteilhafte Weiterbildung dieser Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Verbindungsnaht die jeweilige Mulde gasdicht abschließt.

Mit dieser Maßnahme wird erreicht, daß auch bei kleinen, in den Mulden aufgenommenen Flüssigkeitsmengen, keine Verdunstungs- und/oder Kondensationsprobleme auftreten, selbst wenn die Mulden häufig zwischen hohen und tiefen Temperaturen umtemperiert werden, so daß sich im Inneren der Mulde ein Überdruck einstellt, weil die aufgenommene Lösung auf höhere oder hohe Temperaturen erwärmt bzw. erhitzt wurde.

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der Platte aus Kunststoff ist dadurch gekennzeichnet, daß eine thermisch verformbare Kunststofffolie mit einer Stärke geringer als 0,5 mm und einer Wärmeleitfähigkeit größer als 0,1 W/(K m) mit ihrer Unterseite zuvorderst von oben auf einen Formblock umfaßt, deren Innenräume Volumen kleiner als 200 mm³ aufweisen; daß nacheinander im Bereich einer jeden becherartigen Vertiefung für eine bestimmte Zeitdauer ein heißer Gasstrom von oberhalb der aufgelegten Folie auf deren Oberseite gerichtet wird; und daß der heiße Gasstrom eine festgelegte Temperatur aufweist, die in der Nähe der Schmelztemperatur der Folie liegt.

Bei diesem Verfahren wird durch die einfache Kombination der Wärmeleitfähigkeit der Folie, der Stärke der Folie und dem Volumen der becherartigen Vertiefungen erreicht, daß durch die beim Tiefziehen entstehende Wandstärke der Mulden die oben angegebene Beziehung für den Wärmedurchtrittswert eingehalten wird.

aufgenommenen Lösungen den Feuchtigkeitsgehalt des über ihrer Flüssigkeitsoberfläche befindenden Luftvolumens ohne nennenswerte eigene Volumenänderungen regulieren können.

In einer Weiterbildung dieses Ausführungsbeispiels zeichnet sich die neue Platte dadurch aus, daß der untere Abschnitt einen Radius zwischen 2 und 6 mm aufweist, und daß die Wandstärke der Mulde dünner als 0,2 mm ist.

Diese fertigungstechnisch sehr einfach zu erzielende Maßnahme liefert auch bei Platten aus Kunststofffolien, die eine eher schlechte Wärmeleitfähigkeit aufweisen, den erfindungsgemäßen Wärmedurchtrittswert, der größer als 5×10^{-4} W/(K mm³) ist.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn die Wandstärke geringer als 0,08 mm ist.

Durch diese einfache Reduzierung der Wandstärke wird der Wärmedurchtrittswert in vorteilhafter Weise deutlich erhöht, was zu einem besseren Wärmeaustausch und damit zu einem schnelleren Umtemperieren der in der Mulde befindlichen Substanzen führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erreicht, wenn die Platte aus Polycarbonat gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme wird der Platte einerseits eine ausreichende mechanische Festigkeit verliehen, und andererseits lassen sich die Mulden bspw. durch ein fertigungstechnisch vorteilhaftes Tiefzieh-Verfahren ausbilden. Darüberhinaus sind die aus Polycarbonat gefertigten Mulden vorteilhafte Reaktionsgefäß für die meisten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen, da Polycarbonat in dieser Beziehung inert ist.

Diese Ausführungsform wird in vorteilhafter Weise dadurch weitergebildet, daß die Platte aus einer Polycarbonatfolie gefertigt ist, deren Stärke geringer ist als 0,5 mm.

Diese Maßnahme bietet insofern fertigungstechnische Vorteile, als derartige Polycarbonatfolien vorkonfektioniert zu beziehen sind. Beim Ausbilden der Mulden in diesen Polycarbonatfolien ergibt sich darüberhinaus eine in vorteilhafter Weise dünne Wandstärke, was wiederum zu einem großen Wärmedurchtrittswert führt.

Ferner ist es bei diesem Ausführungsbeispiel bevorzugt, wenn die Platte eine Anzahl von untereinander identischen Mulden aufweist.

Diese an sich bekannte Maßnahme bietet den Vorteil, daß eine große Anzahl von Reaktionen in derselben Platte parallel durchgeführt werden können, sofern alle Proben dem gleichen Temperaturprofil unterworfen werden müssen.

Besonders bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn die Mulden in Reihen und Spalten angeordnet sind, die zueinander gleiche Abstände von ca. 10 mm aufweisen.

Diese Maßnahme hat den an sich ebenfalls bekannten Vorteil, daß die Mulden mit Mehrfachpipetten gefüllt und entleert werden können, was bei der Versuchsvorbereitung zu einer großen Arbeitserleichterung führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel dadurch erzielt, daß für die Mulden ein Deckel zum Verschließen ihrer Öffnungen vorgesehen ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die neue Platte einfach zu fertigen ist, da die Mulden nicht an der Platte befestigt werden müssen.

Besonders bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn die Platte aus Kunststoff gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme weist die Platte nur ein geringes Gewicht auf und ist preiswert zu fertigen, so daß sie als Wegwerf- oder Einmalartikel konzipiert werden kann.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erzielt, wenn der Kunststoff thermisch verformbar ist.

Durch diese Maßnahme wird es möglich, die Platte nach einem schnellen und kostengünstigen Fertigungsverfahren, bspw. einem Tiefzieh-Verfahren, herzustellen.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel weiterhin, wenn an der Platte unterhalb ihrer Unterseite die Wärmeaustauschfläche angeordnet ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Wärmeaustauschfläche für den jeweiligen Temperierstoff von unterhalb der Platte gut zugänglich ist. Bspw. kann die Platte so von oben in ein Wasserbad oder in einen Metallblock eingesetzt werden, der eine Gegenfläche für die Wärmeaustauschfläche aufweist.

Ferner ist es bei diesem Ausführungsbeispiel bevorzugt, wenn die Mulde als becherartige Ausstülpung ausgebildet ist, deren Außenseite zumindest abschnittweise die Wärmeaustauschfläche ist.

Diese Maßnahme ermöglicht es, die Ausstülpungen bspw. in entsprechenden Ausnehmungen eines Metallblockthermostaten aufzunehmen, wodurch einerseits die neue Platte mechanisch gehalten wird und andererseits die Wärmeaustauschfläche sich über die gesamte Größe der Außenseite der Mulde erstreckt, was zu einer großen und gut zugänglichen Wärmeaustauschfläche führt.

Bei diesem Ausführungsbeispiel ist es weiterhin bevorzugt, wenn die becherartige Ausstülpung einen mit der Unterseite der Platte verbundenen hohlzyndrischen oberen Abschnitt und einen einstückig mit diesem verbundenen halbkugelförmigen hohlen unteren Abschnitt aufweist.

Diese Maßnahmen bieten den Vorteil, daß in einem Metallblockthermostat die Gegenfläche zu der Wärmeaustauschfläche auf einfache Weise durch eine zylindrische Sacklochbohrung mit gerundetem Boden erzeugt werden kann. Die geometrisch einfache Form der Außenseite der Mulde erlaubt es, für einen reproduzierbaren guten Wärmeübergang zwischen der Gegenfläche in dem Metallblockthermostat und der Wärmeaustauschfläche zu sorgen.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn das Volumen des Innenraumes kleiner als 200 mm^3 ist und vorzugsweise zwischen 10 und 100 mm^3 liegt.

Da die meisten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen in diesem Volumenbereich ablaufen, ist die erfundungsgemäße Platte durch diese Maßnahme besonders gut für solche Versuche geeignet. Die Mulden der neuen Platte sind bei diesen Versuchen zumindest soweit gefüllt, daß die

Diese Aufgabe wird erfundungsgemäß dadurch gelöst, daß die zumindest eine Mulde einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W/(K mm}^3\text{)}$ ist und für den die formelmäßige Beziehung

$$\frac{A \cdot \lambda}{V \cdot x} = W$$

gilt, in der A die Größe der Wärmeaustauschfläche, λ die Wärmeleitfähigkeit des die Wand bildenden Materials, V das Volumen des Innenraumes der Mulde, x die als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche und der Innenfläche gemessene Wandstärke der Wand und W der Wärmedurchtrittswert ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Ausgabe wird auf diese Weise vollkommen gelöst. Weil bei der neuen Platte der Wärmedurchtrittswert größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W/(K mm}^3\text{)}$ ist, ist ein schneller Wärmefluss durch die Wand in die Mulde hinein bzw. aus der Mulde heraus möglich. Je nach dem gewählten Material der Platte und dem erforderlichen Volumen der Mulde kann der Fachmann jetzt die Größe der Wärmeaustauschfläche und die Wandstärke der Mulde unter Einhaltung der oben angegebenen Beziehung wählen. Dabei kann eine große Anzahl von Mulden pro Platte vorgesehen werden, so daß eine einfache Handhabung von gleichzeitig zu verarbeitenden bspw. Reaktionslösungen möglich ist.

Für Platten mit gleicher Wärmeaustauschfläche und gleichem Volumen der Mulden bedeutet dies bspw. andererseits, daß eine Platte aus einem Material mit einer 10 mal so guten Wärmeleitfähigkeit, aber einer 10 mal dickeren Wandstärke, denselben Wärmedurchtrittswert aufweist wie die Platte mit der schlechteren Wärmeleitfähigkeit und der dünnen Wand.

Bei einer bevorzugten Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Platte ist die Wandstärke zumindest über die gesamte Wärmeaus-tauschfläche etwa gleich groß.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die in der Mulde aufgenommenen Substanzen von allen Seiten gleichmäßig erwärmt bzw. abgekühlt werden, was die Entstehung von störenden Temperaturgradienten in den Substanzen verhindert.

Besonders bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn der Wärmedurchtrittswert größer als 1×10^{-3} W/(K mm³) ist.

Diese Maßnahme ermöglicht einen noch schnelleren Wärmetransport durch die Wand der Mulde, was zu noch deutlich besseren Reaktionsergebnissen bei den in den Mulden aufgenommenen Substanzen führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel dadurch erreicht, daß der Wärmedurchtrittswert größer als 3×10^{-3} W/(K mm³) ist.

Durch diese, den Wärmeaustausch noch mehr beschleunigende Maßnahme, ist es möglich, in den Mulden Reaktionen ablaufen zu lassen, die durch Temperaturwechsel im Sekundenbereich gesteuert werden müssen. Bspw. ist es möglich, eine wässrige Lösung von 50 Mikroliter Volumen in weniger als 20 Sekunden um 60°C aufzuheizen oder abzukühlen.

Weiterhin ist es vorteilhaft, wenn die Platte einstückig mit der Mulde ausgebildet ist.

Lösungen in die Mulden - mit dem Deckel abgedeckt und entweder in einen Kühlschrank zum Aufbewahren oder in einen Brutschrank gelegt, der in der Regel auf 37°C eingestellt ist.

Für Lösungen, deren Reaktionen durch häufigen und schnellen Temperaturwechsel gesteuert werden müssen, sind die bekannten Platten nicht geeignet, da das Abkühlen in einem Kühlschrank bzw. das Aufheizen in einem Brutschrank viel zu lange dauert.

Es ist zwar bekannt, die Platten über ihre ebene Unterseite zu thermostatisieren, aber auch hierbei dauert der Temperaturwechsel der Proben mit bis zu mehreren Minuten sehr lang.

Darüberhinaus sind konisch spitz zulaufende Plastik-Reaktionsgefäße mit einem Schnappdeckel oder einem Schraubdeckel bekannt. Die bekannten Plastik-Reaktionsgefäße sind in der Regel mehrere Zentimeter hoch und weisen einen Außendurchmesser im Bereich von 12 bis 18 mm auf. Bei einer großen Anzahl von zu bearbeitenden Proben bzw. Lösungen sind der Platzbedarf und der Zeitaufwand beim Handhaben der vielen Reaktionsgefäße dementsprechend groß.

Die in den bekannten Reaktionsgefäßern aufgenommenen Substanzen werden umtemperiert, indem die Reaktionsgefäße über ihre Außenseite thermostatiert werden. Dies geschieht z.B. durch Eintauchen der Reaktionsgefäße in Wasserbäder unterschiedlicher Temperatur. Es ist aber auch bekannt, thermostatierte Metallblöcke mit Bohrungen für die Reaktionsgefäße zu versehen, die dann durch den Kontakt mit den Bohrungswänden thermostatiert werden. Der Wärmeübergang kann durch Füllen der Bohrungen mit Wasser oder Öl verbessert werden.

Die Proben werden dadurch umtemperiert, daß die Reaktionsgefäße in andere Wasserbäder bzw. Metallblöcke gesteckt werden, die auf die neue gewünschte Temperatur eingestellt sind.

Die Temperatur der Substanzen nimmt dabei nur langsam den neuen Wert an, da die Plastik-Reaktionsgefäße eine dicke Wand aufweisen, durch die nur ein schlechter Wärmetransport möglich ist. Die Dicke der Wand ist aus fertigungstechnischen Gründen und wegen der erforderlichen mechanischen Festigkeit der einzeln zu handhabenden Reaktionsgefäße erforderlich. Bspw. werden die Reaktionsgefäße in Zentrifugen eingesetzt, die mit hoher Drehzahl umlaufen. Die dabei auftretenden mechanischen Belastungen sind ein Grund für die stabile dicke Wand der Plastik-Reaktionsgefäße.

Viele der neuen chemischen, biochemischen oder mikrobiologischen Methoden erfordern es jedoch, die Reaktionslösungen im Laufe des Versuchsablaufes schnell auf verschiedene Temperaturen zu bringen. Diese Reaktionen müssen oft ein bestimmtes Temperaturprofil, das aus mehreren Aufheizungen und/oder Abkühlungen bestehen kann, zyklisch durchlaufen. Die Ausbeute und die Effizienz der Reaktionen hängt dabei von der Geschwindigkeit des Temperaturwechsels in den verwendeten Lösungen ab. Insbesondere bei enzymatischen Vorgängen an Nukleinsäuren ist ein schneller Wechsel zwischen hohen Temperaturen zum Denaturieren der Nukleinsäuren und niedrigen Temperaturen zum Starten der Reaktion erforderlich.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Platte der eingangs genannten Art dahingehend weiterzubilden, daß die vorstehend genannten Nachteile vermieden werden. Insbesondere soll es möglich werden, eine Anzahl von Proben bei einfacher Handhabung schnell umtemperieren zu können.

Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen
und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen
und Verfahren zur Herstellung der Platte

Die Erfindung betrifft eine Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, wobei die Mulde einen von ihrer

Innenfläche begrenzten Innenraum sowie eine Wand aufweist, deren von der Innenfläche abgelegene Außenseite eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche umfaßt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zum Herstellen einer Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrologischen Substanzen.

Derartige Platten werden von mehreren Anbietern vertrieben und sind als Mikrotestplatten oder Mikrotiterplatten bekannt.

Die bekannten Platten weisen einen steifen Boden auf, der von einem hochstehenden Rand allseits umgeben ist. In den über einen Millimeter dicken Boden sind von oben Mulden eingelassen, die in Reihen und Spalten angeordnet sind. An seiner von den Mulden abgelegenen Unterseite ist der Boden der bekannten Platte eben. Die bekannten Platten werden mit unterschiedlichen Muldenvolumina angeboten, die in der Regel zwischen einigen hundert Mikroliter und einigen Milliliter liegen.

Es ist bekannt, den Rand der Platte mit einem Deckel oder einer Adhäsiv-Folie abzudecken, um die Mulden und den von dem Rand begrenzten Innenraum gegen Verschmutzungen jeder Art zu schützen.

Die aus Polystyrol oder Polyvinylchlorid bestehenden Platten werden dazu verwendet, Lösungen auf konstanter Temperatur zu halten. Dies geschieht entweder zu Lagerungszwecken oder um eine Reaktion bei einer bestimmten Temperatur ablaufen zu lassen. Die Platten werden dazu - nach dem Einfüllen der

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : B01L 3/00, 7/00, B29C 51/10 C12Q 1/68		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/01513 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1992 (06.02.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00082			(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Augustenstraße 7, D-7000 Stuttgart 1 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1991 (29.01.91)			
(30) Prioritätsdaten: P 40 22 792.8 18. Juli 1990 (18.07.90) DE			(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstraße 110, D-3400 Göttingen (DE).			
(72) Erfinder; und			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): EIGEN, Manfred [DE/DE]; Dehio-Weg 14, D-3400 Göttingen (DE). SIMM, Wolfgang [DE/DE]; Bahnhofstraße 3a, D-3405 Rosdorf I (DE).			

(54) Title: PLATE WITH AT LEAST ONE WELL FOR HOLDING CHEMICAL AND/OR BIOCHEMICAL AND/OR MICROBIOLOGICAL SUBSTANCES, AND A PROCESS FOR MANUFACTURING THE PLATE

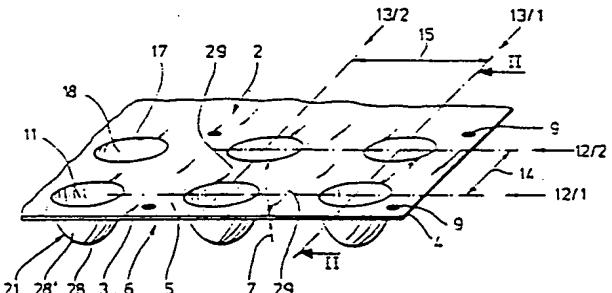
(54) Bezeichnung: PLATTE MIT ZUMINDEST EINER MULDE ZUR AUFNAHME VON CHEMISCHEN UND/ODER BIOCHEMISCHEN UND/ODER MIKROBIOLOGISCHEN SUBSTANZEN UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER PLATTE

(57) Abstract

Disclosed is a plate (2) with at least one well (11) designed to hold chemical and/or biochemical and/or microbiological substances. The well has an interior space delimited by its inside surface, plus a wall. The outside surface (28), remote from the inside surface, of the wall includes a heat-exchange surface (28') at least part of which can be brought into thermal contact with a temperature-equilibrating agent. The plate (2) is characterized in that the at least one well (11) has a heat-transmission coefficient which is greater than $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$. The heat-transmission coefficient is given by the formula: $(A \cdot \lambda)/(V \cdot x)$, in which A is the area of the heat-exchange surface (28'), λ is the thermal conductivity of the wall material, V is the internal volume of the well (11) and x is the wall thickness, taken as the distance between the heat-exchange surface (28') and the inside surface of the well. W represents the heat-transmission coefficient.

(57) Zusammenfassung

Eine Platte (2) umfaßt zumindest eine Mulde (11) zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen. Die Mulde (11) weist dabei einen von ihrer Innenfläche begrenzten Innenraum sowie eine Wand auf, deren von der Innenfläche abgelegene Außenseite (28) eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche (28') umfaßt. Die Platte (2) ist dadurch gekennzeichnet, daß die zumindest eine Mulde (11) einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$ ist. Für den Wärmedurchtrittswert gilt die formelle Beziehung $(A \cdot \lambda)/(V \cdot x)$. In der Formel bedeutet A die Größe der Wärmeaustauschfläche (28'), λ die Wärmeleitfähigkeit des die Wand bildenden Materials, V das Volumen des Innenraumes der Mulde (11), x die Wandstärke der Wand, gemessen als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche (28') und der Innenfläche, und W den Wärmedurchtrittswert.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolci
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	CN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	CR	Grüechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Es ist noch nicht bekannt, für welche Staaten der früheren Sowjetunion eine Benennung der Sowjetunion gilt.

Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen
und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen
und Verfahren zur Herstellung der Platte

Die Erfindung betrifft eine Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, wobei die Mulde einen von ihrer

Innenfläche begrenzten Innenraum sowie eine Wand aufweist, deren von der Innenfläche abgelegene Außenseite eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche umfaßt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zum Herstellen einer Platte mit zumindest einer Mulde zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrologischen Substanzen.

Derartige Platten werden von mehreren Anbietern vertrieben und sind als Mikrotestplatten oder Mikrotiterplatten bekannt.

Die bekannten Platten weisen einen steifen Boden auf, der von einem hochstehenden Rand allseits umgeben ist. In den über einen Millimeter dicken Boden sind von oben Mulden eingelassen, die in Reihen und Spalten angeordnet sind. An seiner von den Mulden abgelegenen Unterseite ist der Boden der bekannten Platte eben. Die bekannten Platten werden mit unterschiedlichen Muldenvolumina angeboten, die in der Regel zwischen einigen hundert Mikroliter und einigen Milliliter liegen.

Es ist bekannt, den Rand der Platte mit einem Deckel oder einer Adhäsiv-Folie abzudecken, um die Mulden und den von dem Rand begrenzten Innenraum gegen Verschmutzungen jeder Art zu schützen.

Die aus Polystyrol oder Polyvinylchlorid bestehenden Platten werden dazu verwendet, Lösungen auf konstanter Temperatur zu halten. Dies geschieht entweder zu Lagerungszwecken oder um eine Reaktion bei einer bestimmten Temperatur ablaufen zu lassen. Die Platten werden dazu - nach dem Einfüllen der

Lösungen in die Mulden - mit dem Deckel abgedeckt und entweder in einen Kühlschrank zum Aufbewahren oder in einen Brutschrank gelegt, der in der Regel auf 37°C eingestellt ist.

Für Lösungen, deren Reaktionen durch häufigen und schnellen Temperaturwechsel gesteuert werden müssen, sind die bekannten Platten nicht geeignet, da das Abkühlen in einem Kühlschrank bzw. das Aufheizen in einem Brutschrank viel zu lange dauert.

Es ist zwar bekannt, die Platten über ihre ebene Unterseite zu thermostatisieren, aber auch hierbei dauert der Temperaturwechsel der Proben mit bis zu mehreren Minuten sehr lang.

Darüberhinaus sind konisch spitz zulaufende Plastik-Reaktionsgefäße mit einem Schnappdeckel oder einem Schraubdeckel bekannt. Die bekannten Plastik-Reaktionsgefäße sind in der Regel mehrere Zentimeter hoch und weisen einen Außendurchmesser im Bereich von 12 bis 18 mm auf. Bei einer großen Anzahl von zu bearbeitenden Proben bzw. Lösungen sind der Platzbedarf und der Zeitaufwand beim Handhaben der vielen Reaktionsgefäße dementsprechend groß.

Die in den bekannten Reaktionsgefäßten aufgenommenen Substanzen werden umtemperiert, indem die Reaktionsgefäßte über ihre Außenseite thermostatisiert werden. Dies geschieht z.B. durch Eintauchen der Reaktionsgefäßte in Wasserbäder unterschiedlicher Temperatur. Es ist aber auch bekannt, thermostasierte Metallblöcke mit Bohrungen für die Reaktionsgefäßte zu versehen, die dann durch den Kontakt mit den Bohrungswänden thermostasiert werden. Der Wärmeübergang kann durch Füllen der Bohrungen mit Wasser oder Öl verbessert werden.

Die Proben werden dadurch umtemperiert, daß die Reaktionsgefäße in andere Wasserbäder bzw. Metallblöcke gesteckt werden, die auf die neue gewünschte Temperatur eingestellt sind.

Die Temperatur der Substanzen nimmt dabei nur langsam den neuen Wert an, da die Plastik-Reaktionsgefäße eine dicke Wand aufweisen, durch die nur ein schlechter Wärmetransport möglich ist. Die Dicke der Wand ist aus fertigungstechnischen Gründen und wegen der erforderlichen mechanischen Festigkeit der einzeln zu handhabenden Reaktionsgefäße erforderlich. Bspw. werden die Reaktionsgefäße in Zentrifugen eingesetzt, die mit hoher Drehzahl umlaufen. Die dabei auftretenden mechanischen Belastungen sind ein Grund für die stabile dicke Wand der Plastik-Reaktionsgefäße.

Viele der neuen chemischen, biochemischen oder mikrobiologischen Methoden erfordern es jedoch, die Reaktionslösungen im Laufe des Versuchsablaufes schnell auf verschiedene Temperaturen zu bringen. Diese Reaktionen müssen oft ein bestimmtes Temperaturprofil, das aus mehreren Aufheizungen und/oder Abkühlungen bestehen kann, zyklisch durchlaufen. Die Ausbeute und die Effizienz der Reaktionen hängt dabei von der Geschwindigkeit des Temperaturwechsels in den verwendeten Lösungen ab. Insbesondere bei enzymatischen Vorgängen an Nukleinsäuren ist ein schneller Wechsel zwischen hohen Temperaturen zum Denaturieren der Nukleinsäuren und niedrigen Temperaturen zum Starten der Reaktion erforderlich.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Platte der eingangs genannten Art dahingehend weiterzubilden, daß die vorstehend genannten Nachteile vermieden werden. Insbesondere soll es möglich werden, eine Anzahl von Proben bei einfacher Handhabung schnell umtemperieren zu können.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die zumindest eine Mulde einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$ ist und für den die formelmäßige Beziehung

$$\frac{A \cdot \lambda}{V \cdot x} = W$$

gilt, in der A die Größe der Wärmeaustauschfläche, λ die Wärmeleitfähigkeit des die Wand bildenden Materials, V das Volumen des Innenraumes der Mulde, x die als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche und der Innenfläche gemessene Wandstärke der Wand und W der Wärmedurchtrittswert ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Ausgabe wird auf diese Weise vollkommen gelöst. Weil bei der neuen Platte der Wärmedurchtrittswert größer als $5 \times 10^{-4} \text{ W}/(\text{K mm}^3)$ ist, ist ein schneller Wärmetransport durch die Wand in die Mulde hinein bzw. aus der Mulde heraus möglich. Je nach dem gewählten Material der Platte und dem erforderlichen Volumen der Mulde kann der Fachmann jetzt die Größe der Wärmeaustauschfläche und die Wandstärke der Mulde unter Einhaltung der oben angegebenen Beziehung wählen. Dabei kann eine große Anzahl von Mulden pro Platte vorgesehen werden, so daß eine einfache Handhabung von gleichzeitig zu verarbeitenden bspw. Reaktionslösungen möglich ist.

Für Platten mit gleicher Wärmeaustauschfläche und gleichem Volumen der Mulden bedeutet dies bspw. andererseits, daß eine Platte aus einem Material mit einer 10 mal so guten Wärmeleitfähigkeit, aber einer 10 mal dickeren Wandstärke, denselben Wärmedurchtrittswert aufweist wie die Platte mit der schlechteren Wärmeleitfähigkeit und der dünnernen Wand.

Bei einer bevorzugten Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Platte ist die Wandstärke zumindest über die gesamte Wärmeaus-tauschfläche etwa gleich groß.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die in der Mulde aufgenommenen Substanzen von allen Seiten gleichmäßig erwärmt bzw. abgekühlt werden, was die Entstehung von störenden Temperaturgradienten in den Substanzen verhindert.

Besonders bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn der Wärmedurchtrittswert größer als 1×10^{-3} W/(K mm³) ist.

Diese Maßnahme ermöglicht einen noch schnelleren Wärmetransport durch die Wand der Mulde, was zu noch deutlich besseren Reaktionsergebnissen bei den in den Mulden aufgenommenen Substanzen führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel dadurch erreicht, daß der Wärmedurchtrittswert größer als 3×10^{-3} W/(K mm³) ist.

Durch diese, den Wärmeaustausch noch mehr beschleunigende Maßnahme, ist es möglich, in den Mulden Reaktionen ablaufen zu lassen, die durch Temperaturwechsel im Sekundenbereich gesteuert werden müssen. Bspw. ist es möglich, eine wässrige Lösung von 50 Mikroliter Volumen in weniger als 20 Sekunden um 60°C aufzuheizen oder abzukühlen.

Weiterhin ist es vorteilhaft, wenn die Platte einstückig mit der Mulde ausgebildet ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die neue Platte einfach zu fertigen ist, da die Mulden nicht an der Platte befestigt werden müssen.

Besonders bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn die Platte aus Kunststoff gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme weist die Platte nur ein geringes Gewicht auf und ist preiswert zu fertigen, so daß sie als Wegwerf- oder Einmalartikel konzipiert werden kann.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erzielt, wenn der Kunststoff thermisch verformbar ist.

Durch diese Maßnahme wird es möglich, die Platte nach einem schnellen und kostengünstigen Fertigungsverfahren, bspw. einem Tiefzieh-Verfahren, herzustellen.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel weiterhin, wenn an der Platte unterhalb ihrer Unterseite die Wärmeaustauschfläche angeordnet ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Wärmeaustauschfläche für den jeweiligen Temperierstoff von unterhalb der Platte gut zugänglich ist. Bspw. kann die Platte so von oben in ein Wasserbad oder in einen Metallblock eingesetzt werden, der eine Gegenfläche für die Wärmeaustauschfläche aufweist.

Ferner ist es bei diesem Ausführungsbeispiel bevorzugt, wenn die Mulde als becherartige Ausstülpung ausgebildet ist, deren Außenseite zumindest abschnittweise die Wärmeaustauschfläche ist.

Diese Maßnahme ermöglicht es, die Ausstülpungen bspw. in entsprechenden Ausnehmungen eines Metallblockthermostaten aufzunehmen, wodurch einerseits die neue Platte mechanisch gehalten wird und andererseits die Wärmeaustauschfläche sich über die gesamte Größe der Außenseite der Mulde erstreckt, was zu einer großen und gut zugänglichen Wärmeaustauschfläche führt.

Bei diesem Ausführungsbeispiel ist es weiterhin bevorzugt, wenn die becherartige Ausstülpung einen mit der Unterseite der Platte verbundenen hohlzylindrischen oberen Abschnitt und einen einstückig mit diesem verbundenen halbkugelförmigen hohlen unteren Abschnitt aufweist.

Diese Maßnahmen bieten den Vorteil, daß in einem Metallblockthermostat die Gegenfläche zu der Wärmeaustauschfläche auf einfache Weise durch eine zylindrische Sacklochbohrung mit gerundetem Boden erzeugt werden kann. Die geometrisch einfache Form der Außenseite der Mulde erlaubt es, für einen reproduzierbaren guten Wärmeübergang zwischen der Gegenfläche in dem Metallblockthermostat und der Wärmeaustauschfläche zu sorgen.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn das Volumen des Innenraumes kleiner als 200 mm^3 ist und vorzugsweise zwischen 10 und 100 mm^3 liegt.

Da die meisten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen in diesem Volumenbereich ablaufen, ist die erfundungsgemäße Platte durch diese Maßnahme besonders gut für solche Versuche geeignet. Die Mulden der neuen Platte sind bei diesen Versuchen zumindest soweit gefüllt, daß die

aufgenommenen Lösungen den Feuchtigkeitsgehalt des über ihrer Flüssigkeitsoberfläche befindenden Luftvolumens ohne nennenswerte eigene Volumenänderungen regulieren können.

In einer Weiterbildung dieses Ausführungsbeispiels zeichnet sich die neue Platte dadurch aus, daß der untere Abschnitt einen Radius zwischen 2 und 6 mm aufweist, und daß die Wandstärke der Mulde dünner als 0,2 mm ist.

Diese fertigungstechnisch sehr einfach zu erzielende Maßnahme liefert auch bei Platten aus Kunststofffolien, die eine eher schlechte Wärmeleitfähigkeit aufweisen, den erfundungsgemäßen Wärmedurchtrittswert, der größer als 5×10^{-4} W/(K mm³) ist.

Bevorzugt ist bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn die Wandstärke geringer als 0,08 mm ist.

Durch diese einfache Reduzierung der Wandstärke wird der Wärmedurchtrittswert in vorteilhafter Weise deutlich erhöht, was zu einem besseren Wärmeaustausch und damit zu einem schnelleren Umtemperieren der in der Mulde befindlichen Substanzen führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erreicht, wenn die Platte aus Polycarbonat gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme wird der Platte einerseits eine ausreichende mechanische Festigkeit verliehen, und andererseits lassen sich die Mulden bspw. durch ein fertigungstechnisch vorteilhaftes Tiefzieh-Verfahren ausbilden. Darüberhinaus sind die aus Polycarbonat gefertigten Mulden vorteilhafte Reaktionsgefäß für die meisten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen, da Polycarbonat in dieser Beziehung inert ist.

Diese Ausführungsform wird in vorteilhafter Weise dadurch weitergebildet, daß die Platte aus einer Polycarbonatfolie gefertigt ist, deren Stärke geringer ist als 0,5 mm.

Diese Maßnahme bietet insofern fertigungstechnische Vorteile, als derartige Polycarbonatfolien vorkonfektioniert zu beziehen sind. Beim Ausbilden der Mulden in diesen Polycarbonatfolien ergibt sich darüberhinaus eine in vorteilhafter Weise dünne Wandstärke, was wiederum zu einem großen Wärmedurchtrittswert führt.

Ferner ist es bei diesem Ausführungsbeispiel bevorzugt, wenn die Platte eine Anzahl von untereinander identischen Mulden aufweist.

Diese an sich bekannte Maßnahme bietet den Vorteil, daß eine große Anzahl von Reaktionen in derselben Platte parallel durchgeführt werden können, sofern alle Proben dem gleichen Temperaturprofil unterworfen werden müssen.

Besonders bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn die Mulden in Reihen und Spalten angeordnet sind, die zueinander gleiche Abstände von ca. 10 mm aufweisen.

Diese Maßnahme hat den an sich ebenfalls bekannten Vorteil, daß die Mulden mit Mehrfachpipetten gefüllt und entleert werden können, was bei der Versuchsvorbereitung zu einer großen Arbeitserleichterung führt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel dadurch erzielt, daß für die Mulden ein Deckel zum Verschließen ihrer Öffnungen vorgesehen ist.

Durch diese Maßnahme können die Mulden nach dem Einfüllen der Substanzen in an sich bekannter Weise vor Schmutz und Staub geschützt werden.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Ausführungsbeispiel erzielt, wenn jeder die Öffnung einer Mulde abdeckende Bereich des Deckels jeweils mittels einer um die jeweilige Öffnung herumgehende Verbindungsnaht mit der Platte verbindbar ist.

Durch diese Maßnahme wird erreicht, daß jede Mulde sozusagen nachträglich mit einem eigenen Deckel versehen wird, durch den die Mulde gasdicht abgeschlossen ist. Insbesondere bei kleinen Volumina der Innenräume der Mulden wird damit das bei hohen Temperaturen auftretende Verdunstungsproblem sowie das bei niederen Temperaturen auftretende Kondensationsproblem vollständig beseitigt. Das in den Mulden eingeschlossene Flüssigkeitsvolumen verändert sich auch bei extremen und häufigen Temperaturänderungen zwischen hohen und tiefen Werten nicht.

Dieses Ausführungsbeispiel wird besonders vorteilhaft dadurch weitergebildet, daß der Deckel ebenfalls aus einer Kunststofffolie, insbesondere aus demselben Material wie die Platte, gefertigt ist.

Durch diese Maßnahme ist es besonders einfach, die Verbindungsnahte zwischen dem Deckel und der Platte anzubringen. Bspw. kann die Deckelfolie unter Druck und/oder Hitze mit der Platte im Bereich der Verbindungsnaht stoffschlüssig verbunden werden.

Eine vorteilhafte Weiterbildung dieser Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Verbindungsnaht die jeweilige Mulde gasdicht abschließt.

Mit dieser Maßnahme wird erreicht, daß auch bei kleinen, in den Mulden aufgenommenen Flüssigkeitsmengen, keine Verdunstungs- und/oder Kondensationsprobleme auftreten, selbst wenn die Mulden häufig zwischen hohen und tiefen Temperaturen umtemperiert werden, so daß sich im Inneren der Mulde ein Überdruck einstellt, weil die aufgenommene Lösung auf höhere oder hohe Temperaturen erwärmt bzw. erhitzt wurde.

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der Platte aus Kunststoff ist dadurch gekennzeichnet, daß eine thermisch verformbare Kunststofffolie mit einer Stärke geringer als 0,5 mm und einer Wärmeleitfähigkeit größer als 0,1 W/(K m) mit ihrer Unterseite zuvorderst von oben auf einen Formblock gelegt wird, der nach oben offene becherartige Vertiefungen umfaßt, deren Innenräume Volumen kleiner als 200 mm³ aufweisen; daß nacheinander im Bereich einer jeden becherartigen Vertiefung für eine bestimmte Zeitdauer ein heißer Gasstrom von oberhalb der aufgelegten Folie auf deren Oberseite gerichtet wird; und daß der heiße Gasstrom eine festgelegte Temperatur aufweist, die in der Nähe der Schmelztemperatur der Folie liegt.

Bei diesem Verfahren wird durch die einfache Kombination der Wärmeleitfähigkeit der Folie, der Stärke der Folie und dem Volumen der becherartigen Vertiefungen erreicht, daß durch die beim Tiefziehen entstehende Wandstärke der Mulden die oben angegebene Beziehung für den Wärmedurchtrittswert eingehalten wird.

Dieses Verfahren wird besonders vorteilhaft dadurch weitergebildet, daß der heiße Gasstrom von einer Auflaßöffnung abgegeben wird, deren Durchmesser ungefähr gleich dem Durchmesser der becherartigen Vertiefungen ist und deren Abstand von der Oberseite der Folie kleiner ist als dieser Durchmesser.

Durch diese Maßnahme ergibt sich überraschenderweise eine gut ausgeformte Mulde, deren Außenseite vollflächig an der Innenwand der becherartigen Vertiefung anliegt.

Ein weiterer Vorteil wird bei diesem Verfahren dadurch erzielt, daß der Formblock temperierbar ist und eine Temperatur unterhalb der Schmelzpunkttemperatur der Folie, vorzugsweise ca. 100°C, aufweist.

Diese Maßnahme bewirkt es, daß die Wandstärke der gebildeten Mulden im Bereich der Wärmeaustauschfläche ungefähr gleich groß ist.

Bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel ferner, wenn die Kunststofffolie eine Polycarbonatfolie ist.

Die Verwendung einer Polycarbonatfolie verleiht der Platte eine ausreichende mechanische Festigkeit, so daß eine sehr große Anzahl von Mulden in die Polycarbonatfolie eingebracht werden kann. Außerdem sind Reaktionsgefäße aus Polycarbonat, wie die in der Platte gebildeten Mulden, gegenüber den betrachteten chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Reaktionen bzw. Substanzen inert.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der beigefügten Zeichnung.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 die erfindungsgemäße Platte mit den nach oben offenen Mulden, im Ausschnitt und in einer perspektivischen Darstellung;
- Fig. 2 die Platte aus Fig. 1, in einer Schnittdarstellung entlang der Linie II-II aus Fig. 1;
- Fig. 3 ein Verfahren zur Herstellung der Platte aus Fig. 1, in einer schematischen Darstellung;
- Fig. 4 die Abdeckung einer Platte nach Fig. 1 mit einer Abdeckfolie, im Ausschnitt und in einer perspektivischen Darstellung;
- Fig. 5 die abgedeckte Platte aus Fig. 4, mit ringförmigen Verbindungs nähten, die um die Mulden herumgelegt sind und die Abdeckfolie mit der Platte verbinden, in der Ansicht des Pfeiles V aus Fig. 4;
- Fig. 6 einen Schweißstempel zum Erzeugen der Verbindungs nähte aus Fig. 5, in einer geschnittenen Teilsicht;

- Fig. 7 den Schweißstempel aus Fig. 6, in einer Teilansicht von oben entlang des Pfeiles VII aus Fig. 6;
- Fig. 8 die Verbindungsnaht aus Fig. 5, in einer geschnittenen Seitenansicht entlang der Linie VIII-VIII aus Fig. 5;
- Fig. 9 eine Vorrichtung zum Verschweißen der abgedeckten Platte aus Fig. 4, in der mehrere der Schweißstempel aus Fig. 6 verwendet werden, in einer perspektivischen Darstellung; und
- Fig. 10 die Verwendung der verschweißten Platte aus Fig. 5 in Zusammenhang mit einem Thermoblock, in einer perspektivischen Darstellung und im Ausschnitt.

In Fig. 1 ist im Ausschnitt eine rechteckige flexible Platte 2 mit einer ihrer Längskanten 3 sowie einer ihrer Seitenkanten 4 gezeigt. Die bspw. aus einer steifen Kunststofffolie gefertigte Platte 2 weist eine ebene Oberseite 5 und eine dazu parallele Unterseite 6 auf. Ihre zwischen der Oberseite 5 und der Unterseite 6 gemessene Stärke ist bei 7 angedeutet. Wie in Fig. 1 zu erkennen, ist die Stärke 7 klein gegenüber den Querabmaßen der Platte 2.

In der Platte 2 sind Durchgangslöcher 9 vorgesehen und nach oben offene Mulden 11 ausgebildet. Die Mulden 11 sind in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet, wobei die Reihen 12 parallel zu der Längskante 3 und die Spalten 13 parallel zu der Seitenkante 4 verlaufen. Die Reihen 12 bzw. Spalten 13 haben untereinander je einen bei 14 bzw. 15 angedeuteten Reihen- bzw. Spaltenabstand. In dem gezeigten Ausführungsbeispiel weisen die im Querschnitt kreisförmigen Mulden 11 einen in

Fig. 2 besser zu erkennenden Innendurchmesser 16 auf. Die Reihenabstände 14 und die Spaltenabstände 15 sind gleich groß, wobei der Innendurchmesser 16 der Mulden 11 selbstverständlich kleiner ist als der Reihenabstand 14 bzw. der Spaltenabstand 15.

Die Mulden 11 liegen mit ihren von einem abgerundeten Öffnungsrand 17 umgebenen Öffnungen 18 in der Ebene der Oberseite 5 der Platte 2. Sie weisen eine ihren Innenraum 19 begrenzende Wandung 20 auf, die in der Art einer becherartigen Ausstülpung 21 ausgebildet ist und bei jeder der untereinander identischen Mulden 11 unterhalb der Unterseite 6 der Platte 2 liegt.

Im weiteren Verlauf der Beschreibung ist mit "nach oben" die Richtung aus dem Innenraum 19 der Mulden 11 durch die Öffnung 18 hinaus bezeichnet und mit "nach unten" dementsprechend die entgegengesetzte Richtung.

Wie besser in Fig. 2 zu erkennen ist, weist die Ausstülpung 21 einen hohlzylindrischen oberen Abschnitt 22 sowie einen damit einstückigen halbkugelförmigen unteren Abschnitt 23 auf, dessen gewölbte Bodenwand 24 die Mulde 11 nach unten abschließt. Die Oberseite 5 geht unter Ausbildung der umlaufenden abgerundeten Kante 17 unmittelbar als Innenfläche 25 in den Innenraum 19 der Mulde 11 über, wobei die Unterseite 6 unter Ausbildung einer um die Ausstülpung 21 umlaufenden Kehlnut 27 als Außenseite 28 der Ausstülpung 21 im wesentlichen parallel zu der gewölbten Innenfläche 25 verläuft. Zwischen den einzelnen Mulden 11 verlaufen Stege 29, die die einzelnen Öffnungen 18 voneinander trennen.

Wie in Fig. 2 weiter zu erkennen ist, weist die Bodenwand 24 eine bei 31 angedeutete Stärke auf, die zwischen der Innenfläche 25 und der Außenseite 28 gemessen ist. Im Bereich des hohlzyndrischen oberen Abschnittes 22 ist eine entsprechend gemessene Stärke bei 32 angedeutet, die ungefähr der Stärke 31 entspricht. Die Mulden 11 weisen je ein Volumen 33 auf, das im wesentlichen von ihrer bei 34 angedeuteten Tiefe sowie dem Innendurchmesser 16 bestimmt ist. Die Tiefe 34 ist zwischen der Bodenwand 24 und einer bei 35 durch eine gestrichelte Linie angedeuteten gedachten maximalen Füllhöhe gemessen. Die Füllhöhe 35 befindet sich etwa auf der Höhe, auf der der gewölbte Öffnungsrand 17 in die senkrechte Innenfläche 25 übergeht. Wegen der Oberflächenspannung und der damit verbundenen Vorkrümmung wird insbesondere bei kleinen Volumina 33 das Füllvolumen der aufzunehmenden Substanzen kleiner sein als das maximale Volumen 33.

Die Mulden 11 der insoweit beschriebenen Platte 2 dienen zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, die in den Mulden 11 gelagert oder einer Reaktion unterzogen werden. Das Volumen 33 und die Anzahl der Mulden 11 pro Platte 2 hängen dabei von den von den Mulden 11 aufzunehmenden Substanzen ab. Über das Volumen 33 sind neben dem Innendurchmesser 16 und der Tiefe 34 auch der Reihenabstand 14 und der Spaltenabstand 15 weitgehend festgelegt. Die Stärke 7 der Platte 2 im Bereich der Stege 29 ist so gewählt, daß die Platte 2 trotz der dicht zusammenliegenden Mulden 11 eine ausreichende Festigkeit aufweist und beim Transportieren mit gefüllten Mulden 11 nicht durchknickt. Die Stärken 31 und 32 der Wandung 20 der Mulden 11 sind unter mechanischen Gesichtspunkten so gewählt, daß die gefüllten

Mulden 11 unter dem Gewicht der aufgenommenen Substanzen nicht einreißen oder gar abreißen.

Neben dem rein mechanischen Gesichtspunkt sind das Material, aus dem die Platte 2 gefertigt ist, und die Stärken 31 bzw 32 der Wandung 20 auch unter physikalischen Gesichtspunkten ausgewählt. Die Stärken 31 und 32, die - wie in Fig. 2 zu erkennen - deutlich geringer sind als die Stärke 7, ermöglichen einen guten Wärmetransport in den Innenraum 19 der Mulden 11 hinein bzw. aus dem Innenraum 19 heraus. Dadurch ist es möglich, die Substanzen in den Mulden sehr schnell abzukühlen bzw. umzutemperieren, indem die ganze Außenseite 28 als Wärmeaus tauschfläche 28' mit einem Temperierstoff der jeweils gewünschten Temperatur in Kontakt gebracht wird.

In dem gewählten Ausführungsbeispiel ist die Platte 2 aus Polycarbonat gefertigt und weist eine Wärmeleitfähigkeit von $\lambda = 0,21 \text{ W pro Kelvin und Meter}$ auf. Die Stärke 7 beträgt ca. 0,27 mm und für die Stärke 31 gilt: $x = 0,04 \text{ mm}$. Die Abstände 14 bzw. 15 zwischen den Reihen 12 bzw. den Spalten 13 betragen etwa 10 mm und das Volumen 33 der Mulden 11 liegt bei: $V = 85 \mu\text{l}$. Die Größe der Wärmeaustauschfläche 28' entspricht der Außenseite 28 und beträgt: $A = 75 \text{ mm}^2$. Gemäß der Formel

$$W = \frac{A \cdot \lambda}{V \cdot x}$$

ergibt sich mit diesen Zahlenwerten ein Wärmedurchtrittswert von ca. $4,5 \times 10^{-3} \text{ W/(K mm}^2)$.

Es hat sich gezeigt, daß für einen solchen Wärmedurchtrittswert der Wärmeaustausch durch die Wandung 20 so schnell erfolgt, daß der bestimmende Zeitfaktor die Wärmeleitung in den Substanzen selbst ist.

Damit ermöglicht es die neue Platte 2 z.B., auf kleinem Raum eine große Anzahl von Reaktionen in getrennten Mulden 11 durchzuführen, wobei sich die Reaktionen durch die Wandung 20 der Mulden hindurch thermisch sehr gut steuern lassen.

Darüberhinaus ist das Material der Platte 2 so gewählt, daß durch die Wandung 20 der Mulden 11 hindurch optische Analyseverfahren, wie z.B. Absorptionsmessungen oder Fluoreszenzmessungen möglich sind. Das Material muß zu diesem Zweck in dem interessierenden Lichtwellenlängenbereich durchsichtig sein, d.h. es darf in diesem Wellenlängenbereich weder nennenswerte Absorption noch Fluoreszenzemission aufweisen.

Anhand von Fig. 3 soll jetzt ein Verfahren zur Herstellung der Platte 2 aus Fig. 1 beschrieben werden. Das Ausgangsmaterial ist eine dünne Folie 36, bspw. aus einem Polycarbonat, mit der Stärke 7. Diese Folie 36 wird auf einen temperierten Formblock 37 gelegt, in dem nach oben offene Sacklöcher 38 vorgesehen sind, die wie die Mulden 11 in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet sind. Die Sacklöcher 38 weisen eine ihr Inneres 39 umgebende Wandfläche 40 auf, die glatt und in sich geschlossen ist. Die Abmaße der Sacklöcher 38 sind so gewählt, daß sie den Außenabmaßen der zu bildenden Ausstülpungen 21 entsprechen, in dem gewählten Beispiel weisen die Sacklöcher einen Durchmesser von ca. 6 mm und eine Tiefe von ca. 4 mm auf.

In dem aus Metall, bspw. aus Aluminium, gefertigten Formblock 37 ist eine bei 43 schematisch angedeutete Heizung vorgesehen, durch die der Formblock 37 gleichmäßig auf 100°C aufgeheizt wird. In Richtung der Sacklöcher 38 ist oberhalb des Formblocks 37 eine Luftpfeile 45 angeordnet, die in Richtung des Pfeiles 46 bewegbar ist. Die Richtung 46 verläuft parallel zu den Spalten 13 bzw. den Reihen 12, so daß die Luftpfeile 45 über jedem einzelnen Sackloch 38 mittig positionierbar ist. Die Richtung 46 ist außerdem parallel zu der Oberseite 5 der auf den Formblock 37 aufgelegten Folie 36 ausgerichtet, so daß der Abstand zwischen der Luftpfeile und der Oberseite 5 konstant bleibt.

Die Luftpfeile 45 gibt einen ca. 280°C heißen Heißluftstrahl 47 ab, der mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 - 5 m/sec aus ihrer Austrittsöffnung 48 in etwa senkrecht zu dem Formblock 37 nach unten austritt. Die Austrittsöffnung 48 hat einen Durchmesser von etwa 5 mm und befindet sich 4 mm oberhalb der Oberseite 5 der Folie 36. Die Luftpfeile 45 wird nacheinander mittig über den einzelnen Sacklöchern 38 positioniert, wo sie etwa 3 bis 5 Sekunden stehen bleibt. Durch den auf die Oberseite 5 auftreffenden Heißluftstrahl 47 wird die Folie 36 so weit erwärmt, daß sie plastisch verformbar ist.

Der Heißluftstrahl 47 bläst dann den ursprünglich oberhalb des Sackloches 38 liegenden Bereich der Folie 36 in das Innere 39 des jeweiligen Sackloches hinein, wobei dieser sich allmählich streckt und die ursprüngliche Stärke 7 der Folie 36 sich in diesem Bereich immer weiter verringert, bis schließlich die Wandung 20 der entstandenen Mulde 11 die in Fig. 2 angedeuteten Stärken 31 bzw. 32 aufweist.

In Fig. 3 ist die rechte Mulde 11/1 bereits fertig ausgebildet, und die Luftpüse 45 befindet sich oberhalb des Sackloches 38/2, in dem gerade die Mulde 11/2 ausgebildet wird. Der Boden 24 der Mulde 11/2 hat sich bereits teilweise in das Innere 39/2 der Sackloches 38/2 hineinbewegt und wird sich im weiteren vollflächig an die glatte Innenwand des Sackloches 38/2 anlegen. Wie in Fig. 3 zu erkennen, bleibt zwischen den Mulden 11/1 und 11/2 der Steg 29 in der ursprünglichen Stärke 7 der Folie 36 stehen. Beim Ausformen der Mulden 11 entweicht die eingeschlossene Luft ohne Blasenbildung.

Selbstverständlich ist es möglich, statt einer Luftpüse 45 mehrere parallele Luftpüsen 45 zu verwenden, deren Austrittsöffnungen 48 im Rastermaß der Spalten 13 bzw. der Reihen 12 angeordnet sind. Auf diese Weise lassen sich je nach Anzahl der Luftpüsen 45 alle Mulden 11 einer Reihe 12 oder auch einer Spalte 13 gleichzeitig herstellen.

Wie bereits oben beschrieben, besteht die Folie 36 aus einem Polycarbonat der Stärke 0,27 mm. Vor dem Ausformen der Mulden 11 ist die Folie 36 milchig trüb. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Folie 36 bei einer Temperatur des Heißluftstrahles 47 von 280°C und bei einer Temperatur des Formblockes 37 von 100°C im Bereich der Wandung 20 der ausgeformten Mulden 11 durchsichtig wird, wie es für die o.g. optischen Analysemethoden erforderlich ist. Das für das eigentliche Ausformen der Mulden 11 nicht erforderliche Temperieren des Formblockes 37 auf 100°C bewirkt weiterhin, daß die Außenseite 28 der Mulde 11 sich satt an die Wandfläche 40 des jeweiligen Sackloches 38 anlegt. Dadurch wird erreicht, daß die Außenseite 28 einer jeden Mulde 11 ebenfalls eine glatte und gleichmäßige Oberfläche

aufweist, was für das Umtemperieren von in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen von großem Vorteil ist. Die Ausstülpungen 21 weisen nämlich nahezu identische Konturen auf, so daß sie mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' ohne den thermischen Übergang störende Luftsichten in unmittelbaren Kontakt mit entsprechend den Sacklochbohrungen 38 ausgebildeten Gegenflächen gebracht werden können. Dies wird weiter unten noch anhand von Fig. 10 beschrieben.

Insbesondere wenn das Volumen 33 der Mulden 11 gering ist, sollten die Mulden 11 gegenüber der Außenatmosphäre abgeschlossen werden. Zu diesem Zweck ist eine in Fig. 4 dargestellte Abdeckplatte vorgesehen, die aus einer dünnen Abdeckfolie 49 besteht. In der Abdeckfolie 49 sind Durchgangslöcher 50 vorgesehen, die in demselben Rastermaß angeordnet sind, wie die Durchgangslöcher 9 in der Platte 2. Die Abdeckfolie 49 weist eine ebene Oberseite 51 und eine dazu parallele Unterseite 52 auf, mit der sie beim Abdecken der Platte 2 auf deren Oberseite 5 zu liegen kommt. Die Abdeckfolie 49 hat eine zwischen der Oberseite 51 und der Unterseite 52 gemessene Stärke 53, die klein gegenüber den Querabmaßen der Abdeckfolie 49 ist. Die Abdeckfolie 49 ist bespw. aus einem Polycarbonat der Stärke 0,1 mm gefertigt.

Beim Auflegen auf die Platte 2 wird die Abdeckfolie 49 so ausgerichtet, daß die Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 fluchten. Auf diese Weise können die Abdeckfolie 49 und die Platte 2 in noch näher zu beschreibender Weise gleichzeitig miteinander verbunden und auf einer Trageeinrichtung befestigt werden.

Selbstverständlich können statt der Durchgangslöcher 50 bzw. der Durchgangslöcher 9 nach unten bzw. nach oben vorstehende zylindrische Zapfen vorgesehen sein, die beim Auflegen der Abdeckfolie 49 auf die Platte 2 in die Durchgangslöcher 9 bzw. die Durchgangslöcher 50 eingreifen und so die Abdeckfolie 49 lösbar mit der Platte 2 verbinden.

Das vorzugsweise verwendete Material für die Abdeckfolie 49 ist, wie bereits erwähnt, ein Polycarbonat der Stärke 0,1 mm. Diese Folie ist im für die verwendeten optischen Analysemethoden interessierenden Wellenlängenbereich durchsichtig und weist nur geringe Eigenfluoreszenz auf. Die optischen Analysemethoden können so auch von oben durch die Abdeckfolie 49 hindurch angewandt werden, insbesondere ist es möglich, im Durchstrahlverfahren durch die Abdeckfolie 49 und die Bodenwand 24 der Mulden hindurch die optische Dichte der in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen zu messen.

Bei den bevorzugten kleinen Volumina 33 der Mulden 11, die im Bereich zwischen 30 und 100 µl liegen, kann sich das Volumen von in den Mulden 11 aufgenommenen Lösungen durch Kondensations- und/oder Verdunstungseffekte verändern. Dies gilt insbesondere, wenn ein häufiges Umtemperieren der Lösungen zwischen hohen und tiefen Temperaturen erforderlich ist, wie es bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auftritt, einem häufig angewandten Verfahren zur Hochverstärkung einzelner Nukleinsäure-Stränge.

Um die Dichtwirkung der Abdeckfolie 49 zu erhöhen, wird die Abdeckfolie 49 im Bereich einer jeden Mulde 11 durch eine, den Öffnungsrand 17 der Mulde umgebende, geschlossene ringförmige Verbindungsnaht 55 mit der Platte 2 verbunden. In Fig. 5 ist zu erkennen, daß jede Verbindungsnaht 55 einen

kreisförmigen Bereich 57 der Abdeckfolie 49 begrenzt, der jeweils die Öffnung 18 einer zugeordneten Mulde 11 abdeckt. Auf diese Weise ist jede Mulde 11 sozusagen mit einem eigenen Deckel in Form des kreisförmigen Bereiches 57 abgedeckt, der durch die Verbindungsnaht 55 so mit den die Mulde 11 umgebenden Stegen 29 verbunden ist, das jede Mulde 11 gegenüber der Atmosphäre und den anderen Mulden 11 gasdicht abgeschlossen ist.

Zum Anbringen der einzelnen Verbindungsnahte 55 dient bspw. ein an seiner Stirnseite 58 profiliertter Schweißstempel 59, der in Fig. 6 im Ausschnitt dargestellt ist. Der Schweißstempel 59 weist einen vollzylindrischen Grundkörper 60 auf, der an seinem oberen Ende 61 einen mit dem Grundkörper 60 einstückigen ringförmigen Ansatz 62 trägt. Der ringförmige Ansatz 62 begrenzt eine kreisförmige Aussparung 63, die zu dem Grundkörper 60 und damit zu dessen Längsachse 64 konzentrisch ist, und trägt die von dem Grundkörper 60 wegweisende kranzförmige Stirnseite 58.

Auf der die Aussparung 63 kranzförmig umgebenden Stirnseite 58 ist eine Profilierung in Form von in Reihen angeordneten Pyramiden 65 vorgesehen, die an ihrer quadratischen Basis 66 einstückig mit dem ringförmigen Ansatz 62 ausgebildet sind. Die Pyramiden 65 weisen mit ihrer Spitze 67 in eine Richtung parallel zu der Längsachse 64 des Schweißstempels 59 von dem Grundkörper 60 weg.

In Fig. 7 ist die Draufsicht auf die Stirnseite 58 in Richtung des Pfeiles VII aus Fig. 6 im Ausschnitt dargestellt. Wie zu erkennen ist, sind die Pyramiden 65 in Reihen 68 und 69 angeordnet, die gegeneinander um die halbe Breite der Pyramidenbasis 66 versetzt sind. Die Anordnung ist derart getroffen, daß zwischen zwei Reihen 68/1 und 68/2, die parallel zueinander

verlaufen und gegeneinander nicht versetzt sind, eine Reihe 69/1 verläuft, die dementsprechend gegenüber den Reihen 68/1 und 68/2 um die halbe Breite der Pyramidenbasis 66 versetzt ist. An die Reihe 68/2 schließt sich von der Reihe 69/1 abgelegen unmittelbar eine Reihe 69/2 an, die parallel zu der Reihe 69/1 verläuft und seitlich zu dieser ausgerichtet ist.

Zurückkehrend zu Fig. 6 ist zu erkennen, daß der Schweißstempel 59 mit einer bei 71 schematisch angedeuteten Heizung versehen ist, durch die der Schweißstempel 59, der vorzugsweise aus V2A-Stahl gefertigt ist, auf ca. 280°C aufgeheizt wird. Zum Anbringen der Verbindungsnaht 55 wird der aufgeheizte Schweißstempel 59 von oben so auf die Oberseite 51 der auf die Platte 2 aufgelegten Abdeckfolie 49 gesetzt, daß er mit seiner profilierten, ringförmigen Stirnseite 58 zentrisch den Öffnungsrand 17 der unter der Abdeckfolie 49 liegenden und zu verschweißenden Mulde 11 umgibt. Die kreisförmige Aussparung 63 weist einen Durchmesser auf, der so groß ist, daß die Pyramidenspitzen 67 außerhalb des Öffnungsrandes 17 auf über den Stegen 29 befindlichen Abschnitten der Abdeckfolie 49 zu liegen kommen.

Die quadratische Basis 66 der Pyramiden 65 mißt 0,5 x 0,5 mm und die Spitze 67 der vierseitigen Pyramide 65 liegt 0,25 mm senkrecht oberhalb der Pyramidenbasis 66, d.h. zwei einander gegenüberliegende Pyramidenseiten schließen einen Scheitelwinkel von 90° ein. In radialer Richtung sind bis zu drei Pyramiden 65 hintereinander auf der ringförmigen Stirnfläche 58 angeordnet, so daß der Schweißstempel 59 insgesamt einen Außen-durchmesser aufweist, der um mindestens 6 Basislängen einer Pyramide 65 größer ist als der Durchmesser der Aussparung 63.

Zum Verschweißen einer Abdeckfolie 49, deren Stärke 53 ca. 0,1 mm entspricht, mit einer Platte 2, deren Stärke 7 ca. 0,27 mm entspricht, hat sich folgendes Verfahren bewährt:

Die Abdeckfolie 49 wird von oben so auf die Platte 2 gelegt, daß sie die Mulden 11 abdeckt und daß die Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 fluchten. Der auf 280°C aufgeheizte Schweißstempel 59 wird mit seiner Stirnseite 58 zuvorderst von oben so auf die Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 gesetzt, daß er sich zentrisch über einer unter der Abdeckfolie 49 befindlichen und zu verschweißenden Mulde 11 befindet. Die Pyramiden 65 auf der Stirnseite 58 liegen jetzt mit ihren Spitzen 67, die ggf. etwas in das Material der Abdeckfolie 49 eindringen, auf der Oberseite 51 auf und erhitzen diese. Die Abdeckfolie 49 wird auf diese Weise für ca. 13 Sekunden durch das wabenartige Profil der Stirnseite 58 vorgeheizt. Danach wird der Schweißstempel 59 um ca. 0,1 - 0,2 mm nach unten auf die Abdeckfolie 49 gedrückt, so daß jede Pyramide 67 in die Abdeckfolie 49 und diese wiederum in die Stege 29 der Platte 2 eindringt. In dieser Stellung verbleibt der Schweißstempel 59 für zwei Sekunden, dann wird er von der Abdeckfolie 49 vollständig abgehoben.

Die so entstandene Verbindungsnaht 55, die eine Art Schweißnaht ist, ist in Fig. 8 in einem Querschnitt entlang der Linie VIII-VIII aus Fig. 5 dargestellt. Die erkaltete Verbindungsnaht 55 weist eine entsprechende Profilierung auf wie der Schweißstempel 59. Die Pyramiden 65 haben in die vorgeheizte Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 kopfstehende pyramidenartige Vertiefungen 73 eingedrückt, die von ihrer Form her den Pyramiden 65 entsprechen. Die Abdeckfolie 49 ist darüberhinaus im Bereich der

Vertiefungen 73 mit ihrer Unterseite 52 in die indirekt durch die Abdeckfolie 49 hindurch vorgeheizte Oberseite 5 der Stege 29 eingedrungen und hat dort Vertiefungen 74 ausgebildet, die den Vertiefungen 73 entsprechen. Auf diese Weise hat sich zwischen der Unterseite 52 der Abdeckfolie 49 sowie der Oberseite 5 der Platte 2 eine Kontaktfläche 75 ausgebildet, die im Querschnitt zickzack-förmig verläuft. Durch diesen zickzack-förmigen Verlauf ist die Kontaktfläche 75 größer als die Auflagefläche, die vor dem Verschweißen zwischen der Unterseite 52 der Abdeckfolie 49 und der Oberseite 5 der Platte 2 im vorgesehenen Bereich der Verbindungsnaht 55 vorlag.

Durch die Hitzewirkung der Pyramiden 65 wurde nicht nur die Auflagefläche vergrößert, entlang der Kontaktfläche 75 sind die Abdeckfolie 49 und die Stege 29 außerdem miteinander stoffschlüssig verschweißt. Es hat sich gezeigt, daß diese Verbindungsnaht 55 auch bei häufigem Wechsel zwischen hohen und tiefen Temperaturen an der Unterseite 6 bzw. an der Außenseite 28 für einen guten nicht nur flüssigkeits- sondern auch gasdichten Abschluß der einzelnen Mulden 11 sorgt. Dies gilt auch dann noch, wenn sich im Inneren der Mulden ein Überdruck einstellt, weil beispielsweise die aufgenommenen Lösungen auf solche Temperaturen erwärmt bzw. erhitzt wurden, daß das über der Lösung befindliche Gasvolumen bestrebt ist, sich auszudehnen. Die Verbindungsnaht 55 hält auch den üblichen mechanischen Belastungen, denen die verschlossene Platte 2 im Laboralltag ausgesetzt ist, sowie den mit dem Umtemperieren verbundenen geringen Formänderungen und Spannungen problemlos stand.

Während des oben beschriebenen Verschweißens wölbt sich der die Öffnung 18 abdeckende kreisförmige Abschnitt 57 der Abdeckfolie 49 kuppelartig hoch, so daß eine verschlossene und wie oben beschrieben verschweißte Platte 2 über jeder Mulde 11 eine linsenförmige Wölbung 76 der Abdeckfolie 49 aufweist.

Da die Wölbung 76 jedoch nur bei gasdicht verschweißten Mulden 11 ausgebildet wird, ist sie zugleich eine optische Anzeige dafür, daß die ausgebildete Verbindungsnaht 55 für einen auch einem Überdruck im Inneren der Mulde standhaltenden gasdichten Abschluß der betreffenden Mulde 11 gesorgt hat. Weist die Abdeckfolie 49 nach dem Verschweißen keine Wölbungen 76 auf, so war beispielsweise der Schweißvorgang bezüglich der Verweilzeiten, der Temperatur des Schweißstempels 59 oder auch der Eindringtiefe der Pyramiden 65 in die Oberseite 51 fehlerbehaftet.

Die Temperatur des Schweißstempels 59, die Abmaße der Pyramiden 65 sowie die Eindringtiefe der Pyramiden 65 in die Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 sind in dem aufgeführten Ausführungsbeispiel lediglich beispielhaft für eine Abdeckfolie aus Polycarbonat der Stärke 0,1 mm und eine Platte 2 aus Polycarbonat der Stärke 0,27 mm angegeben. Bei dickeren Polycarbonatfolien muß die Eindringtiefe der Pyramiden, die in etwa der Stärke der Abdeckfolie entspricht, an die neuen Stärken angepaßt werden.

Wesentlich für den Erfolg des Schweißvorganges ist neben der korrekten Einhaltung der Verweildauer des Schweißstempels 49, zunächst auf der Oberseite 51 und dann im in die Oberseite eingedrungenen Zustand, auch die Tiefe, um die die Pyramiden 65 in das Material der Abdeckfolie 59 eindringen. Obgleich der oben beschriebene Schweißvorgang von Hand durchgeführt werden kann, wird die Ausbeute an korrekt gelegten Verbindungs nähten 55 durch die Verwendung einer in Fig. 9 dargestellten Verschweißeinrichtung 78 deutlich erhöht.

Die Verschweißeinrichtung 78 weist eine flache, rechteckige Grundplatte 79 sowie eine oberhalb der Grundplatte 79 angeordnete flache Kopfplatte 80 auf, die in etwa die gleichen Querabmaße zeigt wie die Grundplatte 79. Die Kopfplatte 80 ist mit Hilfe von vier Führungsstangen 81 auf der Grundplatte 79 befestigt. Von den vier Führungsstangen 81, die je im Bereich einer der vier Ecken von oben in die Grundplatte 79 eingeschraubt sind, ist die in Fig. 9 vordere rechte Führungsstange 81/4 aus Gründen einer übersichtlichen Darstellung herausgebrochen.

Zwischen der Grundplatte 79 und der Kopfplatte 80 ist eine höhenverstellbare Trägerplatte 82 vorgesehen, in deren äußereren Ecken Kugelbüchsen 83 eingelassen sind, durch die die Führungsstangen 81 hindurchgehen. Als Antrieb für die Höhenverstellung der Trägerplatte 82 ist ein elektrisch betriebener Antriebsmotor 84 von der Trägerplatte 82 abgelegen mit seinem Flansch 85 von oben auf der Kopfplatte 80 befestigt. Der Motor 84 weist eine bei 86 angedeutete Motorwelle auf, die mit einem bei 87 angedeuteten Kugelumlaufspindeltrieb verbunden ist. Der Kugelumlaufspindeltrieb 87 ist andererseits mit der Trägerplatte 82 verbunden und dient zur Umsetzung der Drehbewegung der Motorwelle 86 in die Verstellbewegung der Trägerplatte 82 längs der Führungsstangen 81.

Von dem Kugelumlaufspindeltrieb 87 abgelegen ist mittig unterhalb der Trägerplatte 82 ein Heizblock 89 vorgesehen, der über vier Abstandsbolzen 90 von unten an der Trägerplatte 82 befestigt ist. Der aus Kupfer gefertigte Heizblock 89 erfüllt die Funktion der in Fig. 6 bei 71 angedeuteten Heizung für die Schweißstempel 59, von denen in Fig. 9 drei angedeutet

sind. Die Schweißstempel 59/1, 59/2 und 59/3 stecken von den Abstandsbolzen 90 abgelegen von unten in dem Heizblock 89 und zeigen mit ihren Stirnseiten 58 von dem Heizblock 89 wegweisend nach unten.

In dem Heizblock 89 ist ein ihn in Fig. 9 von rechts nach links fast vollständig durchsetzendes Sackloch 91 vorgesehen, in das eine elektrisch beheizbare Heizpatrone gesteckt ist, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter dargestellt ist. Die Temperatur des Heizblockes 89 wird in geeigneter Weise von einem nicht weiter gezeigten Temperaturfühler gemessen und an eine ebenfalls nicht dargestellte Regelschaltung gegeben, die ihrerseits die Heizpatrone ansteuert. In an sich bekannter Weise wird so ein geschlossener Regelkreis gebildet, über den die Temperatur des Heizblockes 89 auf einem konstanten Wert, bspw. 280°C, gehalten wird. Über die Abstandsbolzen 90 erwärmt der Heizblock 89 die Trägerplatte 82, was zu einem Verklemmen der Kugelbuchsen 83 auf den Führungsstangen 81 führen kann. Aus diesem Grund sind in der Trägerplatte 82 Kühlmittelbohrungen 92 vorgesehen, über die die Trägerplatte 82 an einen Thermo- statkühlkreislauf angeschlossen ist. Auf diese Weise ist die Temperatur der Trägerplatte 82 unabhängig von der Temperatur des Heizblockes 89 über einen externen Thermostaten regelbar, so daß eine leichtgängige Verstellung der Trägerplatte 82 längs der Führungsstangen 81 gewährleistet ist.

Etwa mittig unter dem über die Trägerplatte 82 höhenverstellbaren Heizblock 89 ist auf der Grundplatte 79 ein nach oben weisender Aufnahmefblock 93 vorgesehen. Der Aufnahmefblock 93 weist eine ihn durchsetzende Kühlmittelbohrung 94 auf, die in gleicher Weise wie die Kühlmittelbohrung 92 der Trägerplatte 82

an einen externen Thermostatkreislauf angeschlossen ist, der den Aufnahmefblock 93 auf einer konstanten und einstellbaren Temperatur hält.

Der Aufnahmefblock 93 weist nach oben offene Nägele 95 auf, die zur Aufnahme der nach unten über die Platte 2 vorstehenden Ausstülpungen 21 ausgelegt sind. Die Nägele 95 haben daher dieselben Abmaße wie die in Fig. 3 zu erkennenden Sacklöcher 38 in dem Formblock 37 und sind wie die Mulden 11 in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet.

Von oben ist auf den Aufnahmefblock 93 eine Platte 2 aufgelegt, die wiederum von einer Abdeckfolie 49 abgedeckt ist. Über die Abdeckfolie 49 ist eine den Aufnahmefblock 93 allseits von oben übergreifende Lochmaske 96 gestülpt, die die Abdeckfolie 49 auf die Platte 2 und diese wiederum mit ihren Mulden 11 in den Aufnahmefblock 93 drückt. In der Lochmaske 96 sind auf die Schweißstempel 59 ausgerichtete durchgehende Löcher 97 vorgesehen, die ebenfalls derart in Reihen 12 und Spalten 13 angeordnet sind, daß über jeder Mulde 11 zentrisch ein Loch 97 ausgerichtet ist. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Lochmaske 96, die Abdeckfolie 49 sowie die Platte 2 gegenüber dem Aufnahmefblock 93 versetzt abgebrochen dargestellt.

Selbstverständlich ist für jede Mulde 11 der Platte 2 ein Loch 97 und ein Schweißstempel 59 vorgesehen.

Beidseits des Aufnahmefblocks 93 sind zur Befestigung der Lochmaske 96 auf der Grundplatte 79 zwei identische nach oben weisende Sockel 98 angeordnet, von denen der rechte Sockel 98/2 abgebrochen dargestellt ist. Der Sockel 98/1 weist eine

nach oben zeigende Befestigungsbohrung 99 auf, an der eine Befestigungsklammer, die beispielsweise als Federklammer oder als Riegel ausgelegt sein kann, befestigt wird, um die Lochmaske 96 nach unten auf den Aufnahmeflack 93 zu drücken.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die Befestigungsklammer in Fig. 9 weggelassen.

Die insoweit beschriebene Verschweißeinrichtung 78 arbeitet wie folgt:

Die Trägerplatte 82 befindet sich in der in Fig. 9 gezeigten hochgefahrenen Ausgangsposition. Nachdem die Lochmaske 96 von dem Aufnahmeflack 93 entfernt wurde, wird eine zu verschweißende Platte 2 von oben so auf den Aufnahmeflack 93 gelegt, daß die Mulden 11 mit ihren Ausstülpungen 21 in den Näpfen 95 zu liegen kommen. Die mit ihrer Öffnung 18 nach oben weisenden Mulden 11 sind bereits mit den gewünschten Substanzen gefüllt und von einer Abdeckfolie 49 bedeckt, oder werden jetzt entsprechend gefüllt und dann mit einer Abdeckfolie 49 abgedeckt, die so ausgerichtet ist, daß ihre Durchgangslöcher 50 mit den Durchgangslöchern 9 in der Platte 2 fluchten. Über die so abgedeckte Platte 2 wird die Lochmaske 96 gestülpt, wobei ihre durchgehenden Löcher 97 zentrisch über den Mulden 11 zu liegen kommen. Mit Hilfe der an den Sockeln 98 vorgesehenen Befestigungsklammern wird die Lochmaske 96 fest nach unten auf den Aufnahmeflack 93 gedrückt.

Der Heizblock 89 ist über die in dem Sackloch 91 steckende Heizpatrone auf 280°C aufgeheizt. Diese Temperatur weisen auch die mit dem Heizblock 89 thermisch leitend verbundenen

Schweißstempel 59 auf. Über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 wird die Rotationsbewegung der Motorwelle 86 des Antriebsmotors 84 in eine über die Kugelbüchsen 83 und die Führungsstangen 81 geführte abwärts gerichtete Bewegung der Trägerplatte 82 umgesetzt. Beim Heruntergehen der Trägerplatte 82 und damit des Heizblockes 89 schieben sich die Schweißstempel 59/1 bzw. 59/2 von oben in die zugeordneten Löcher 97/1 bzw. 97/2 der Lochmaske 96. Die Übersetzung des Kugelumlaufspindeltriebes 87 und die Anzahl der Umdrehungen der Motorwelle 86 sind so bemessen, daß am Ende der Abwärtsbewegung der Trägerplatte 82 die Schweißstempel 59 mit ihrer Stirnseite 58 bzw. den Spitzen 67 der Pyramiden 65 gerade auf der Oberseite 51 der Abdeckfolie 49 zu liegen kommen, wie dies oben bereits beschrieben wurde.

In dieser Stellung, in der die Schweißstempel 59 die Abdeckfolie 49 und die Platte 2 im Bereich der anzulegenden Verbindungs nähte 55 vorheizen, verharrt die Verschweißeinrichtung 78 für ca. 13 Sekunden. Nach dieser Vorwärmzeit wird die Trägerplatte 82 über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 von dem Motor 84 allmählich um 0,1 mm weiter nach unten auf den Aufnahmeflack 93 zubewegt, so daß die Pyramiden 65 auf der Stirnseite 58 der Schweißstempel 59 in die Abdeckfolie 49 und diese in die Stege 29 der Trägerplatte 2 eindringen. Nach weiteren zwei Sekunden wird der Motor 84 so angesteuert, daß sich seine Motorwelle 86 in zur vorherigen Drehrichtung entgegengesetzten Richtung dreht und damit über den Kugelumlaufspindeltrieb 87 die Trägerplatte 82 und damit den Heizblock 89 und die Schweißstempel 59 wieder in die in Fig. 9 gezeigte Ausgangsposition hochfährt.

Nach dem Lösen der Befestigungsklammern kann die Lochmaske 96 abgenommen werden und die wie in Fig. 5 dargestellte verschweißte Platte 2 wird von dem Aufnahmeflack 93 abgenommen.

Jetzt wird die nächste Platte 2 auf den Aufnahmeflack 93 gelegt und der Schweißvorgang beginnt von vorne.

Für viele Versuche ist es erforderlich, die in den Mulden 11 aufgenommenen Substanzen bei niedrigen Temperaturen zu halten und zu verhindern, daß sie während des soeben beschriebenen Schweißvorganges aufgeheizt werden. Zu diesem Zweck wird der Aufnahmeflack 93 und damit seine Näpfe 95 über die Kühlmittelbohrung 94 auf eine Temperatur thermostatiert, wie sie die jeweiligen Substanzen erfordern, bspw. auf 10°C. Die Mulden 11 liegen mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' eng an der Innenwand des jeweiligen Näpfes 95 an, so daß wegen der geringen Stärke 31 der Wandung 20 der Mulden 11 die in den Mulden 11 befindlichen Substanzen auf derselben Temperatur gehalten werden wie der Aufnahmeflack 93 selbst. Die den Substanzen beim Verschweißen evtl. zugeführte Wärme wird wegen des guten Wärmeüberganges augenblicklich durch die Wandung 20 hindurch in den Aufnahmeflack 93 abgeführt.

Auf diese Weise können in den Mulden 11 der neuen Platte 2 mit Hilfe der neuen Verschweißeinrichtung 78 auch Substanzen eingeschweißt werden, die sehr empfindlich auf Temperaturschwankungen reagieren. Hierdurch ist es in bisher nicht gekanntem Maße möglich, temperatursensitive Substanzen oder Lösungen bzw. hochinfektiöse Substanzen in großer Zahl auf kleinstem Raum gasdicht zu verpacken. Die Substanzen können bspw. vorbereitete Reaktionslösungen für biochemische und/oder mikrobiologische Testverfahren sein, die dem Anwender bereits in portionierter und verschweißter Form in den neuen Platten 2 geliefert werden. Die von dem Anwender zu untersuchenden Substanzen können bspw. in die in den Mulden 11 befindlichen

Testlösungen eingebracht werden, indem die die Öffnungen 18 der Mulden 11 abdeckenden Wölbungen 76 von oben mit einer dünnen Kanüle durchstochen werden. Die zu untersuchenden Substanzen werden dann in die in den Mulden 11 befindlichen Testlösungen eingespritzt.

Nach dem Zurückziehen der Kanüle, die bspw. eine im Laboralltag üblicherweise verwendete Spritze ist, verbleibt in der Wölbung 76 ein kapillarartiger Kanal. Über diesen Kanal ist kein Feuchtigkeitsaustausch mit der umgebenden Atmosphäre möglich, so daß sich das Volumen der in den gasdicht verschweißten Mulden 11 aufgenommenen Substanzen oder Lösungen durch Kondensations- oder Verdunstungseffekte nicht verändert.

Üblicherweise werden die Mulden 11 der neuen Platte 2 jedoch vor Ort, bspw. im Chemielabor, gefüllt und unter Verwendung der neuen Verschweißeinrichtung mit einer Abdeckfolie 49 gasdicht verschlossen. Das feste Rastermaß der Spalten 13 und Reihen 12 ermöglicht es dabei, mehrere Mulden 11 gleichzeitig mit einer an sich bekannten Mehrfachpipette zu füllen.

In Fig. 10 ist eine Platte 2 mit gasdicht verschlossenen Mulden 11 gezeigt, in denen sich bspw. Lösungen befinden, deren Reaktionsverlauf über ihre Temperatur beeinflußbar ist. Die Lösungen sind entweder vor Ort in die Mulden 11 eingefüllt worden oder befanden sich bereits in der verschweißt gelieferten Platte 2 und wurden nachträglich vom Anwender mit den zu untersuchenden Substanzen - bspw. zu untersuchenden DNA-Molekülen - angeimpft.

Die so vorbereitete Platte 2 wird von oben in einen Thermoblock 101 eingesetzt, der nach oben offene Sacklöcher 102 aufweist,

die zur Aufnahme der becherartigen Ausstülpungen 21 dienen. Die Sacklöcher 102 haben dieselbe Form wie die Sacklöcher 38 in dem zur Herstellung der Platte 2 verwendeten Formblock 37. Nach dem Einsetzen der Ausstülpungen 21 in die Sacklöcher 102 liegen diese mit ihrer Innenwand 103 unmittelbar an der Wärmeübergangsfläche 28' der Ausstülpungen 21 an. Zwischen der Außenseite 28 und der als Gegenfläche 103' wirkenden Innenwand 103 befinden sich deshalb keine den Wärmeübergang zwischen dem Thermoblock 101 und dem Inneren 19 der Mulden 11 störende Luftsichten.

In dem Thermoblock sind weiterhin nach oben offene Gewindebohrungen 104 vorgesehen, die bei in den Thermoblock 101 eingesetzter Platte 2 mit den Durchgangslöchern 50 bzw. 9 in der Abdeckfolie 49 bzw. in der Platte 2 fluchten. Durch die Durchgangslöcher 50 und 9 hindurch werden von oben Schrauben 105 in die Gewindebohrungen 104 eingeschraubt und damit die mit der Abdeckfolie 49 verschlossene Platte 2 fest mit dem Thermoblock 101 verbunden. Der Thermoblock 101 kommt mit seiner Oberseite 106 dicht an der Unterseite 6 der Platte 2 zu liegen, und die Ausstülpungen 21 werden mit ihrer Wärmeaustauschfläche 28' fest auf die Innenwand 103 der Sacklöcher 102 gedrückt.

Wegen der glatten Oberfläche der Außenseite 28, die in unmittelbarem thermischen Kontakt mit der Innenwand 103 steht, und wegen des beschriebenen großen Wärmedurchtrittswertes nehmen die in den Mulden 11 befindlichen Lösungen innerhalb weniger Sekunden die Temperatur des Thermoblocks 101 an. Sollen die Lösungen bspw. für eine längere Zeit bei einer tiefen Temperatur gelagert werden, wird der Thermoblock 101, der aus einem gut wärmeleitenden Metall gefertigt ist, über einen an ihn angeschlossenen Thermostaten z.B. auf +4°C temperiert.

Wenn die Reaktion in den Lösungen gestartet werden soll, wird der Thermoblock 101 in geeigneter Weise auf die Reaktionstemperatur der Lösungen aufgeheizt, die wegen des guten Wärmeüberganges nahezu unmittelbar der Temperaturänderung des Thermoblocks 101 folgen. Die Temperaturänderung des Thermoblocks 101 selbst kann in an sich bekannter Weise dadurch bewirkt werden, daß der Thermoblock 101 in Wasserbäder verschiedener Temperatur eingetaucht wird, in wärmeleitenden Kontakt mit vortemperierte weiteren Metallblöcken gebracht wird oder längs einer Metallschiene bewegt wird, auf der ein Temperaturgradient etabliert ist.

Insbesondere die Metallschiene mit dem Temperaturgradienten ermöglicht das zyklische Verändern der Temperatur des Thermoblockes 101 und damit der Temperatur der Lösungen in den Mulden 11. Zum Durchführen der Polymerase-Kettenreaktion in den Mulden 11 wird der Thermoblock 101 bspw. zunächst für 60 Sekunden auf 37°C, dann für 120 Sekunden auf 72°C, danach für 60 Sekunden auf 94°C und dann wieder für 60 Sekunden auf 37°C gehalten u.s.w.. Wegen des auch bei Überdruck gasdichten Abschlusses der einzelnen Mulden entweicht auch bei den hohen Temperaturen keine dann wasserdampfgesättigte Luft aus dem Inneren der Mulden. Der Wasserdampfgehalt des über der aufgenommenen Flüssigkeit befindlichen Luftvolumens wird zwar durch die Flüssigkeit geregelt, da jedoch keine Luft entweichen kann, kommt es nicht zu Verdunstungsvorgängen, so daß sich die anfänglich eingestellten Konzentrationen in den Lösungen im Verlauf der vielen Temperaturzyklen nicht verändern. Dies sorgt für eine gute Ausbeute bei den Experimenten.

Entscheidend für den Verlauf der Polymerase-Kettenreaktion ist darüberhinaus die Zeit, die benötigt wird, um die Lösungen auf die einzelnen Temperaturen zu bringen. Während ein typischer Reaktionsablauf in den bekannten Plastik-Reaktionsgefäßen mehr als 10 Stunden dauert und üblicherweise übernacht durchgeführt wird, ist die Reaktion bei Verwendung der neuen Platte 2 in weniger als 4 Stunden beendet. Ein solcher Versuch kann daher jetzt innerhalb eines Tages vorbereitet, durchgeführt und analysiert werden.

Nach Beendigung des Versuchsablaufes werden die Lösungen zumindest teilweise weiterverwendet, bspw. um sie über ein Trenngel zu analysieren. Zu diesem Zweck wird die Wölbung 76 mit der in Fig. 10 bei 107 angedeuteten Spritze durchstochen und ein Teil der Lösung entnommen. Nach dem Zurückziehen der Spritze 107 kann die in der Mulde 11 verbleibende Lösung bspw. in der oben beschriebenen Weise gelagert werden. Obwohl das bei der Entnahme in der Wölbung 76 entstandene Loch keinen nennenswerten Feuchtigkeitsaustausch zu Folge hat, lässt es sich bspw. mit einer Adhäsionsfolie nachträglich wieder verschließen.

Abschließlich sei lediglich der Vollständigkeit halber erwähnt, daß die Querabmaße der neuen Platte 2 sowie die Reihen- und Spaltenabstände 14 bzw. 15 im wesentlichen von dem jeweils gewünschten Füllvolumen 33 der Mulden 11 abhängt. An diese Abstände sind die jeweils verwendeten Thermoblöcke 101, Aufnahmeflächen 93 sowie Formblöcke 37 angepaßt. In jedem Fall ist jedoch die Stärke 7 der Folie 36 so gewählt, daß die Mulden 11 in der fertigen Platte 2 eine Bodenwand 24 aufweisen, deren Stärke 31 im Bereich von 0,04 mm liegt, so daß der Wärmedurchtrittswert den erforderlichen hohen Wert aufweist.

Patentansprüche

1. Platte (2) mit zumindest einer Mulde (11) zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen, wobei die Mulde (11) einen von ihrer Innenfläche (25) begrenzten Innenraum (19) sowie eine Wand (20) aufweist, deren von der Innenfläche (25) abgelegene Außenseite (28) eine zumindest teilweise mit einem Temperierstoff (101) in thermischen Kontakt bringbare Wärmeaustauschfläche (28') umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß die zumindest eine Mulde (11) einen Wärmedurchtrittswert aufweist, der größer als $5 \times 10^{-4} \frac{W}{K \text{ mm}^3}$ ist und

für den die formelmäßige Beziehung

$$\frac{A}{V \cdot x} = w$$

gilt, in der bedeutet:

- A - Größe der Wärmeaustauschfläche (28'),
- λ - Wärmeleitfähigkeit des die Wand (20) bildenden Materials,
- v - Volumen (33) des Innenraumes (19) der Mulde (11),
- x - Wandstärke (31) der Wand (20), gemessen als Abstand zwischen der Wärmeaustauschfläche (28') und der Innenfläche (25), und
- w - Wärmedurchtrittswert.

2. Platte (2) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandstärke (31, 32) zumindest über die gesamte Wärmeaustauschfläche (28') etwa gleich groß ist.

3. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wärmedurchtrittswert größer als $1 \times 10^{-3} \frac{W}{K \ mm^3}$ ist.
4. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wärmedurchtrittswert größer als $2 \times 10^{-3} \frac{W}{K \ mm^3}$ ist.
5. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einstückig mit der Mulde (11) ausgebildet ist.
6. Platte (2) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kunststoff gefertigt ist.
7. Platte (2) nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff thermisch verformbar ist.
8. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb ihrer Unterseite (6) die Wärmeaustauschfläche (28') angeordnet ist.
9. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mulde (11) als becherartige Ausstülpung (21) ausgebildet ist, deren Außenseite (28) zumindest abschnittsweise die Wärmeaustauschfläche (28') ist.
10. Platte (2) nach den Ansprüchen 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die becherartige Ausstülpung (21) einen mit der Unterseite (6) der Platte (2) verbundenen

hohlzylindrischen oberen Abschnitt (22) und einen einstückig mit diesem verbundenen halbkugelförmigen hohlen unteren Abschnitt (23) aufweist.

11. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen (33) des Innenraumes (19) kleiner als 200 mm³ ist und vorzugsweise zwischen 10 und 100 mm³ liegt.
12. Platte (2) nach den Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Abschnitt (23) einen Radius zwischen 2 und 6 mm aufweist und daß die Wandstärke (31, 32) der Mulde (11) dünner als 0,2 mm ist.
13. Platte (2) nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandstärke (31) dünner als 0,08 mm ist.
14. Platte (2) nach den Ansprüchen 6 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Polycarbonat gefertigt ist.
15. Platte (2) nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Polycarbonatfolie gefertigt ist, deren Stärke geringer ist als 0,5 mm.
16. Platte (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Anzahl von untereinander identischen Mulden (11) aufweist.

17. Platte (2) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Mulden (11) in Reihen (12) und Spalten (13) angeordnet sind, die zueinander gleiche Abstände (14, 15) von ca. 10 mm aufweisen.
18. Platte (2) nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß für die Mulden (11) ein Deckel (49) zum Verschließen ihrer Öffnungen (18) vorgesehen ist.
19. Platte (2) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß jeder die Öffnung (18) eine Mulde (11) abdeckende Bereich (57) des Deckels (49) jeweils mittels einer um die jeweilige Öffnung (18) herumgehenden Verbindungsnaht (55) mit der Platte (2) verbindbar ist.
20. Platte (2) nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (49) aus einer Kunststofffolie, insbesondere aus demselben Material wie die Platte (2), gefertigt ist.
21. Platte (2) nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Verbindungsnaht (55) die jeweilige Mulde (11) gasdicht abschließt.
22. Verfahren zum Herstellen einer Platte nach den Ansprüchen 1 bis 21, die aus Kunststoff gefertigt wird, dadurch gekennzeichnet, daß eine thermisch verformbare Kunststofffolie mit einer Stärke geringer als 0,5 mm und einer Wärmeleitfähigkeit größer als 0,1 Watt/(K m) mit ihrer Unterseite zuvorderst von oben auf einen Formblock gelegt wird, der nach oben offene becherartige

Vertiefungen umfaßt, deren Innenräume Volumen kleiner als 200 mm³ aufweisen; daß nacheinander im Bereich einer jeden becherartigen Vertiefung für eine bestimmte Zeitdauer ein heißer Gasstrom von oberhalb der aufgelegten Folie auf deren Oberseite gerichtet wird; und daß der heiße Gasstrom eine festgelegte Temperatur aufweist, die in der Nähe der Schmelztemperatur der Folie liegt.

23. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem der heiße Gasstrom aus einer Auslaßöffnung ausströmt, deren Durchmesser ungefähr dem Durchmesser der becherartigen Vertiefung entspricht und deren Abstand zu der Oberseite der Folie kleiner ist als dieser Durchmesser.
24. Verfahren nach Anspruch 23, bei dem der Formblock temperierbar ist und auf einer Temperatur unterhalb der Schmelzpunkttemperatur der Folie, vorzugsweise auf ca. 100°C gehalten wird.
25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem die Kunststofffolie eine Polycarbonat-Folie ist.

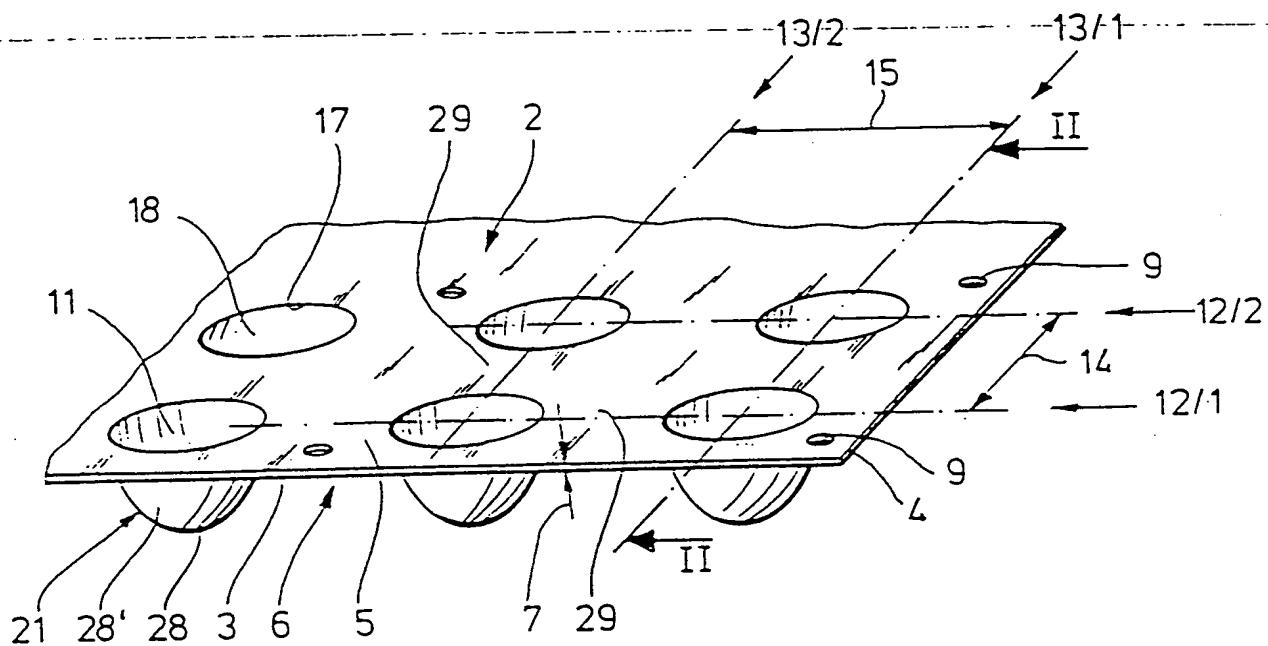


Fig.1

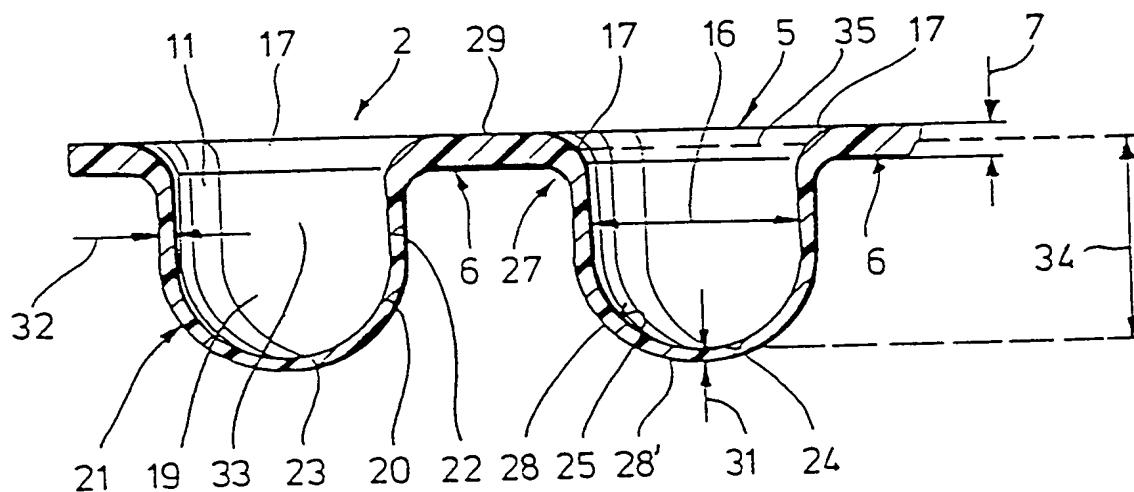


Fig.2

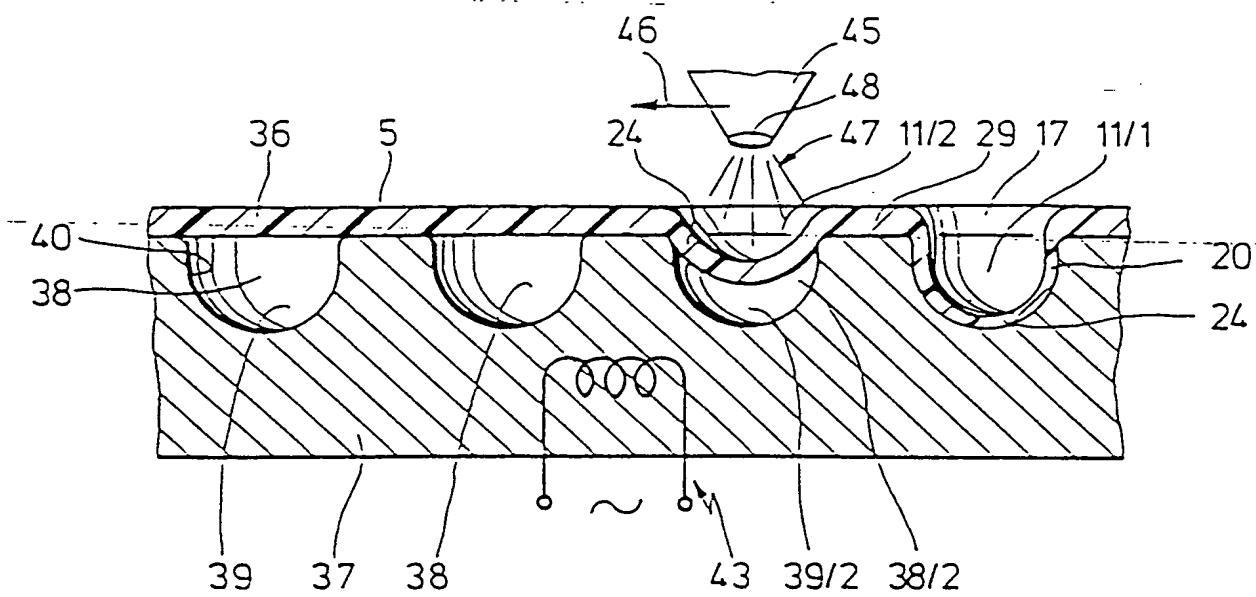


Fig. 3

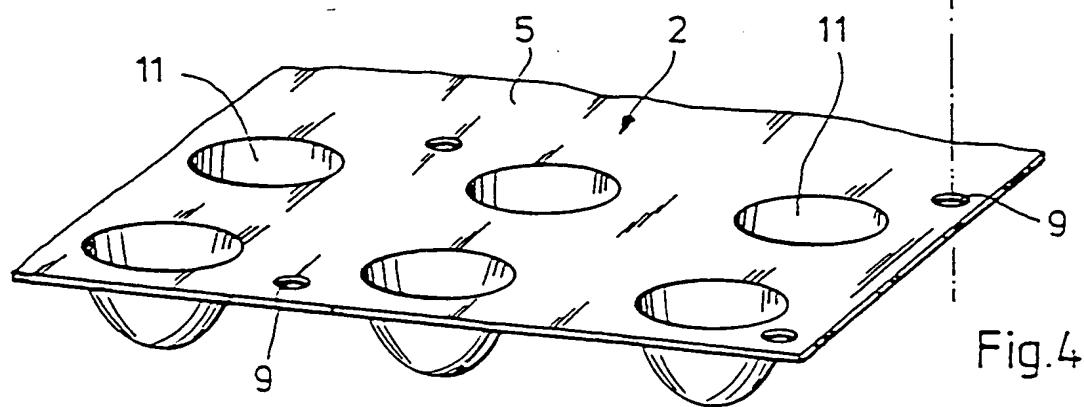
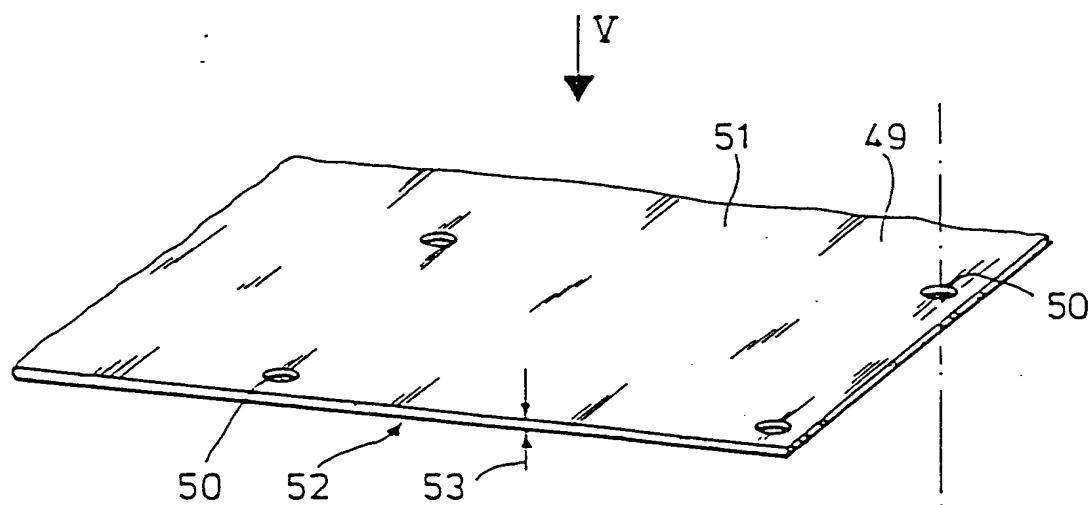


Fig. 4

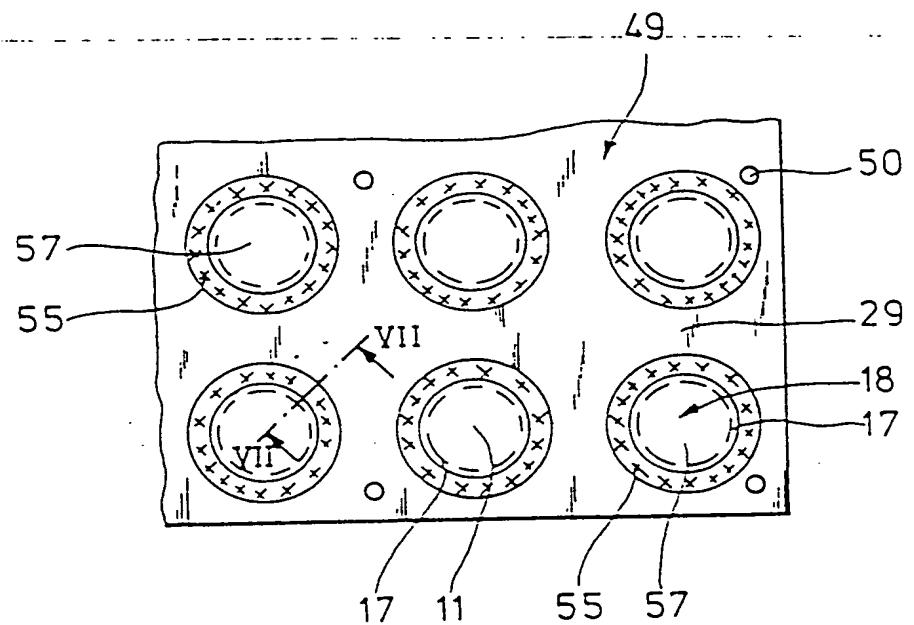


Fig. 5

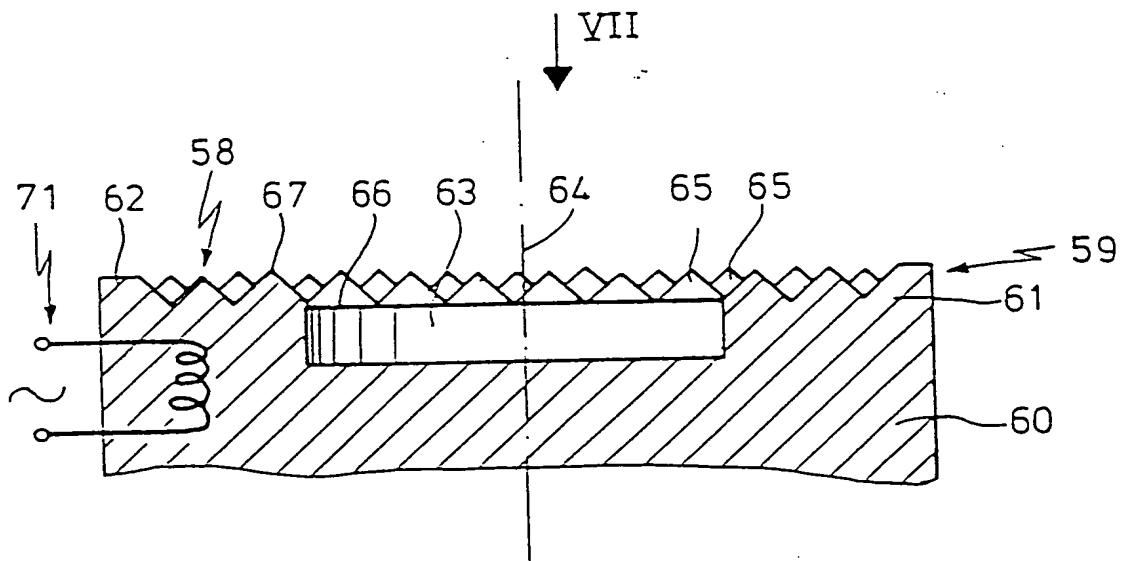


Fig. 6

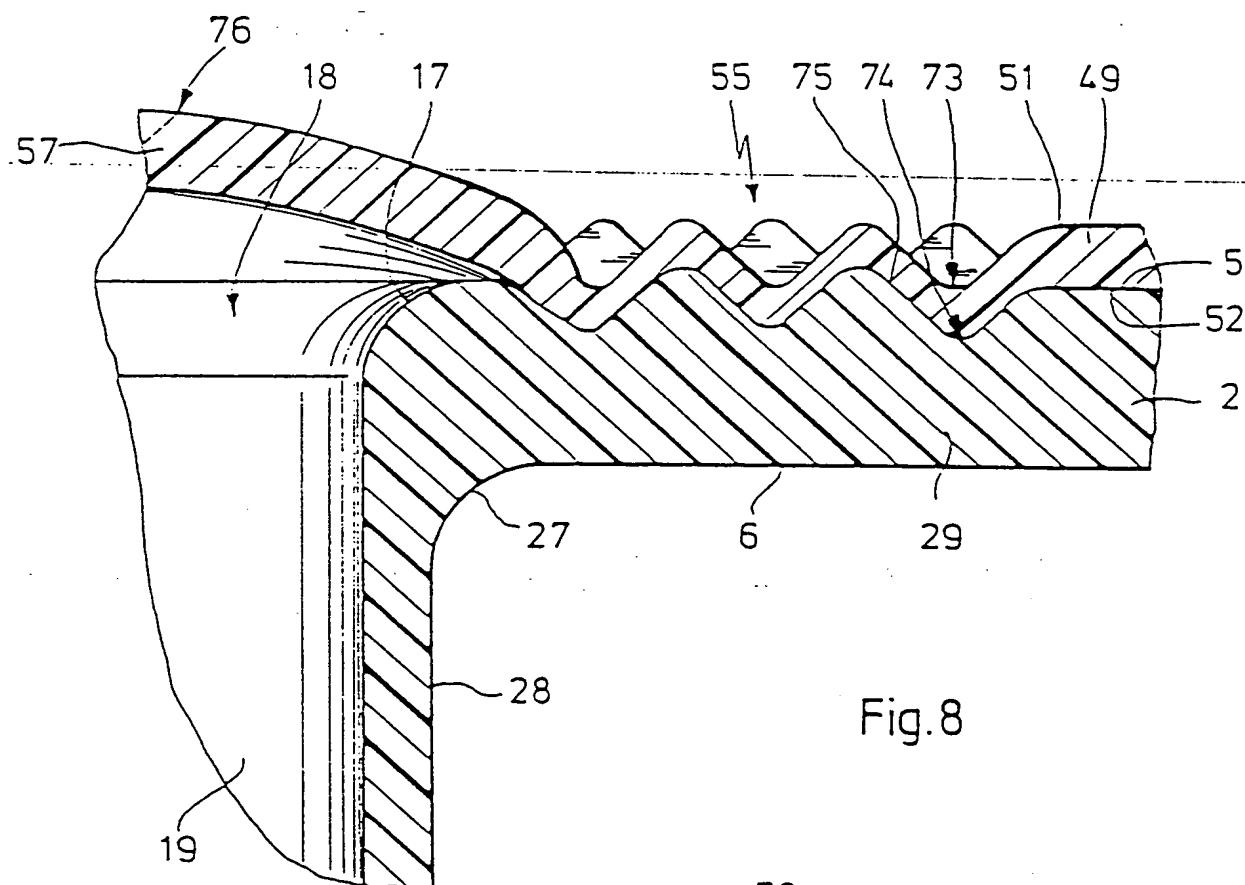


Fig. 8

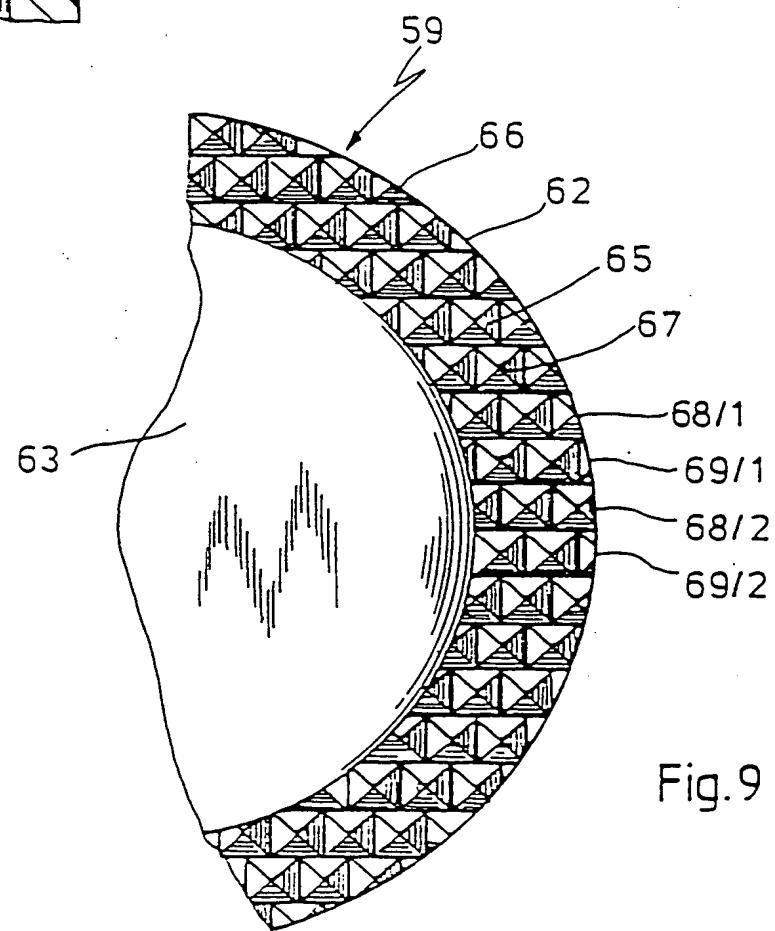


Fig. 9

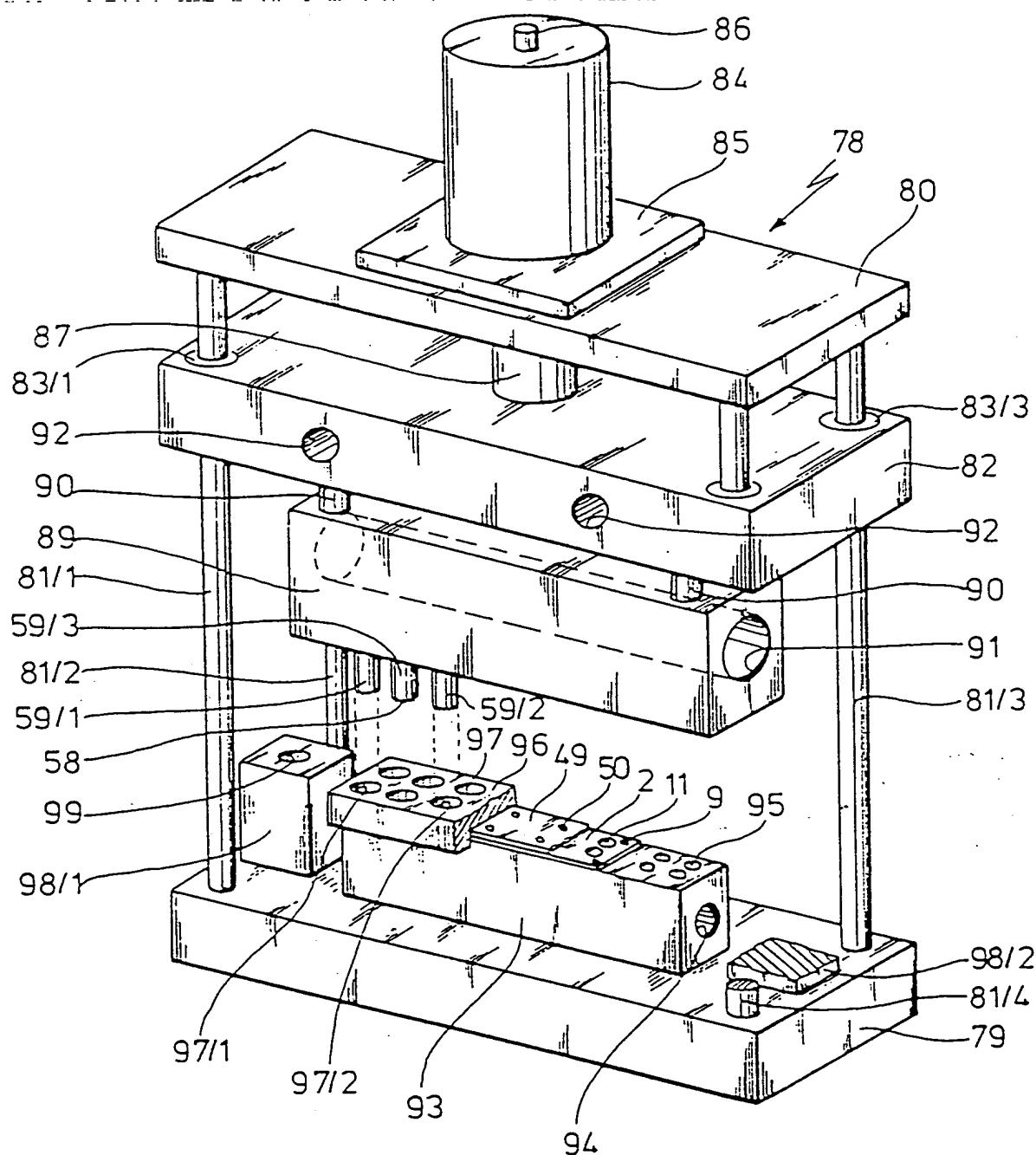


Fig.9

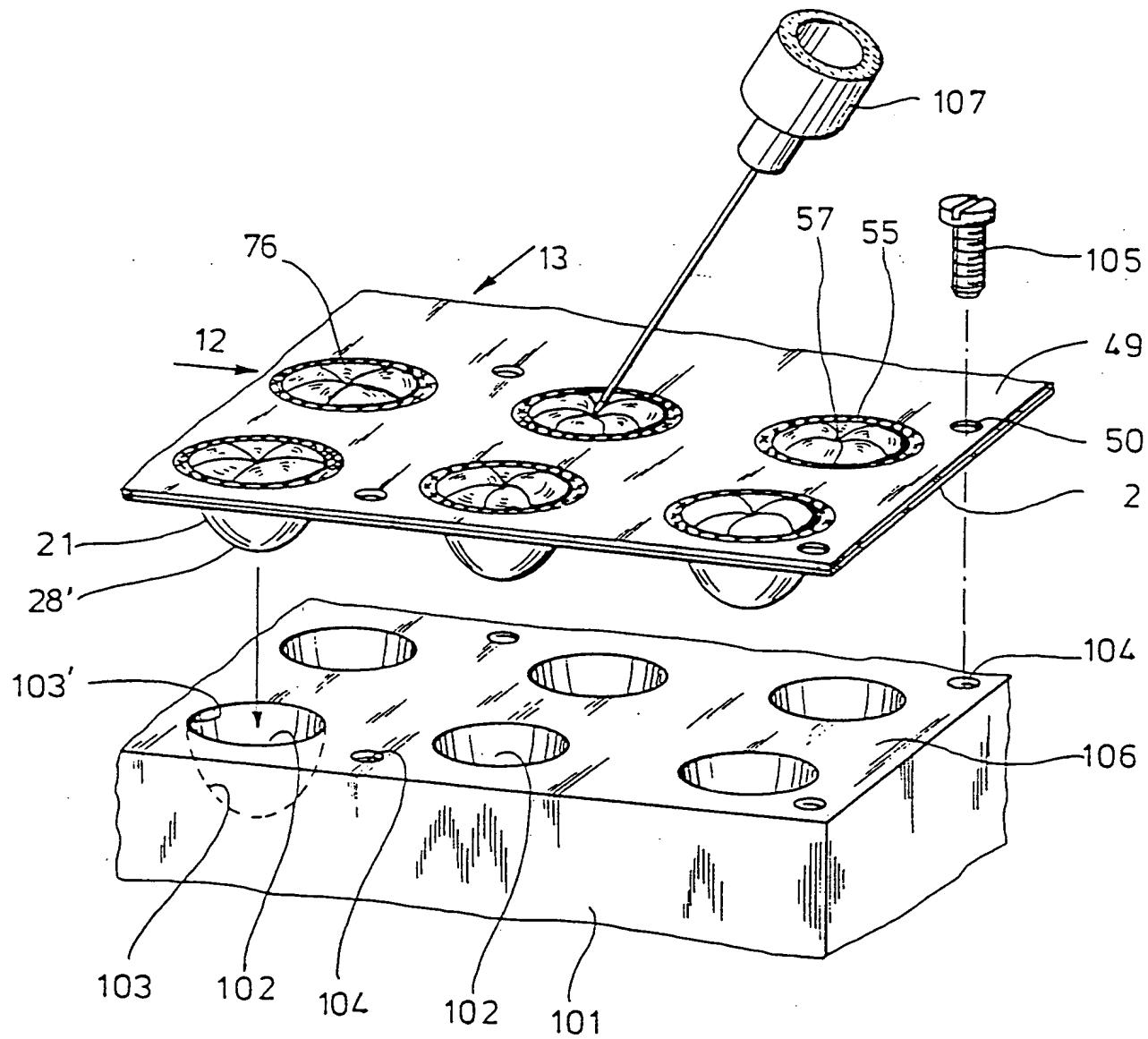


Fig.10

Best Available Copy
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/DE 91/00082

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. 5 B 01 L 3/00, B 01 L 7/00, B 29 C 51/10, C 12 Q 1/68

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. 5	B 01 L, G 01 N 21/00, B 01 J
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P, Y	EP, A, 0408280 (TECHNE LTD) 16 January 1991. see the whole document	1-4
P, A	---	5,25
Y	EP, A, 0318255 (EASTMAN KODAK CO.) 31 May 1989 see column 3, line 11 -column 4, line 1	1-4
A	WO, A, 8909437 (P. D. DEAN et al.) 5 October 1989 see page 7, line 22 - page 10, line 5	1,2,5-10, 16 17
A	US, A, 3356462 (N. M. COOKE) 5 December 1967 see column 2, lines 16-20, line 61 - column 3, line 45; column 4, lines 30-46	1,2,5-17, 22
A	US, A, 3582285 (D. A. HAMILTON) 1 June 1971 see column 9, lines 25-45; column 10, lines 20-31	1,18-22
	---	./.

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

21 April 1991 (21.04.91)

Date of Mailing of this International Search Report

8 June 1991 (08.06.91)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	EP, A, 0058428 (EISAI CO. LTD) 25 August 1982 see page 6, lines 6-25; page 8, line 25 - page 10, line 10; page 11, lines 14-18 -----	1,2,8-12 16,17
A	WO, A, 9005023 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT) 17 May 1990 -----	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9100082
SA 43817

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
 The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 31/05/91
 The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0408280	16-01-91	None		
EP-A- 0318255	31-05-89	US-A- 4902624 EP-A- 0318256 JP-A- 1266858 JP-A- 1168270	20-02-90 31-05-89 24-10-89 03-07-89	
WO-A- 8909437	05-10-89	AU-A- 3410989 EP-A- 0400087 GB-A- 2233476	16-10-89 05-12-90 09-01-91	
US-A- 3356462		None		
US-A- 3582285	01-06-71	None		
EP-A- 0058428	25-08-82	JP-B- 1007342 JP-C- 1521767 JP-A- 57136163 JP-C- 1507123 JP-A- 57174084 JP-B- 63058555 CA-A- 1192839 US-A- 4743544	08-02-89 12-10-89 23-08-82 13-07-89 26-10-82 16-11-88 03-09-85 10-05-88	
WO-A- 9005023	17-05-90	DE-U- 8813773	05-01-89	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.